

Der heutige Stand
der Myasthenieforschung

Susanne Richert

[1959]

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

DER HEUTIGE STAND DER MYASTHENIEFORSCHUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Susanne Richert
aus
Berlin - Tegel

1959

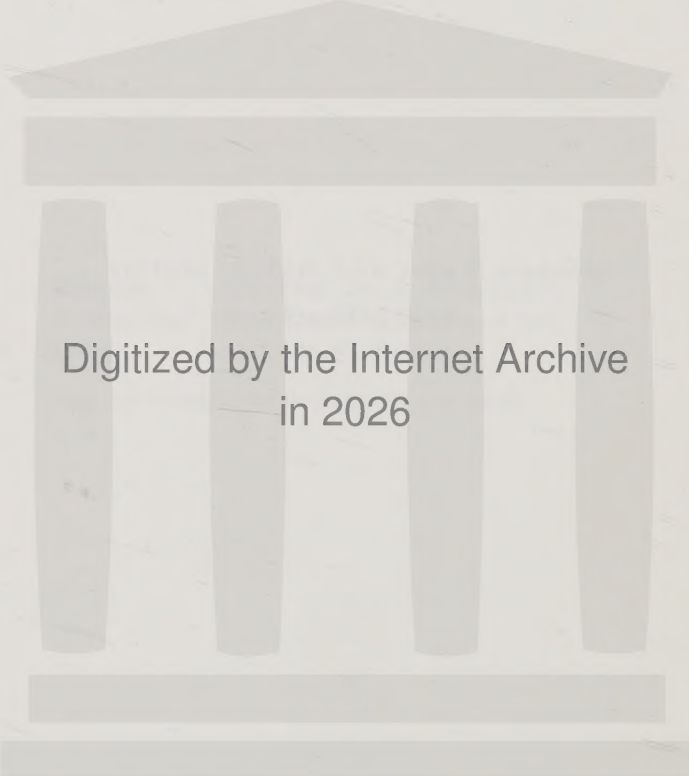


5349/60

Referent: Priv. Doz. Dr. A. Struppler
Correferent: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1959

Meinem Vater und meiner Mutter
in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

A	Geschichte der Myasthenie	1
B	Der heutige Stand der Myasthenieforschung	4
I.	Das Krankheitsbild der Myasthenia gravis	4
1.	Häufigkeit	4
	Geschlechtsverteilung	5
	Vererbung	5
	Manifestationsalter	6
	Verlauf	7
	Prognose	8
2.	Zusammenhang mit hormonellen Funktions-	
	änderungen	9
	Nebennierenrinde	9
	Keimdrüsen	9
	Schilddrüse und Nebenschilddrüsen	10
	Thymus	12
	Hypophyse	14
3.	Myasthenie im Rahmen anderer Myopathien	
	Degenerative Dystrophie	15
	Entzündliche Myopathie (Myositis)	
4.	Myasthenie im Rahmen anderer Krankheiten	16
5.	Myasthenisches Syndrom oder Myasthenie	18
6.	Diagnostik	18
7.	Therapie	20
II.	Die ätiologischen Vorstellungen	27
1.	Die Annahme einer primären morphologischen	
	Veränderung an der motorischen Endplatte bzw.	
	Muskelfaser (Veränderung der postsynaptischen	
	Membran)	27
2.	Die Annahme einer primären Stoffwechsel-	
	störung im ACh-Haushalt	31
	a. Hemmkörpertheorie	
	b. ACh-Mangeltheorie	

III. Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35
Lebenslauf	46

ZUR GESCHICHTE DER MYASTHENIE

Die älteste Literatur über diese Krankheit finden wir, wie Th. Alajouanine und H. Bourguignon (1) in einem Artikel ausführen, in dem Werk von Thomas Willis 1622-1675 "de anima brutorum". In diesem Buch widmet er 15 Kapitel den Nervenkrankheiten. Er unterscheidet 2 Arten:

Meatum obstructio
et spiritum inpolentia.

In einem Kapitel werden die Pseudoparalysen behandelt. Er unterscheidet 4 Arten und zwar:

1. die Paralyse der Greise,
2. die der Skorbutiker,
3. die der Konvaleszenten,
4. die der Kachektiker.

Unter die letzte Gruppe fällt die sogenannte Asthenia oder die symptomatische Myasthenie. Thomas Willis beschreibt den Fall bei einer Frau, die seit einigen Jahren an einer "paralysie bâtarde" erkrankt war. Diese Frau soll nicht nur an den Gliedern sondern auch an der Zungenmuskulatur und in der Sprache gelähmt gewesen sein. Willis fiel dies besonders bei längeren Gesprächen auf, bei denen sie am Ende gar nicht mehr reden konnte. Wurde eine Pause eingelegt, in der die Patientin ausruhte, so besserten sich die Symptome. Willis erwähnt in seiner Schrift bereits, daß diese Krankheit, die man später als Myasthenie bezeichnete, die chemischen und physikalischen Vorgänge im menschlichen Organismus betrifft.

- 1878 1878 berichtete Wilhelm Erb an Hand von 3 Fällen über ein Krankheitsbild, das später von Jolly die heute allgemein gebräuchliche Bezeichnung Myasthenia gravis pseudoparalytica erhielt. Wilks
- 1877 hat 1877, also ein Jahr vor Erb bereits das Bild dieser Krankheit beschrieben, ohne jedoch in ihm ein selbständiges Leiden zu erkennen.
- 1891 1891 hat Goldflam besonders auf den remittierenden Verlauf und die charakteristische Muskelschwäche hingewiesen.
- 1891-95 In den Jahren 1891-95 arbeitete Jolly über die elektrische Untersu-

- chung, die er zu einem Test auswertete, der heute noch als sogenannte myasthenische Reaktion bekannt ist. Jedoch berichtete Jolly, 1868 daß bereits vor ihm 1868 Benedikt eine Reaktion der myasthenischen Ermüdung beschrieben hat. Auch soll Jolly bereits die Anwendung von Physostigmin empfohlen haben.
- 1899 Nach Oppenheim 1899 berichten Laquer und Weigert über das Vorkommen eines Thymustumors in Begleitung einer Myasthenie.
- 1911 1911 entfernte Sauerbruch zum ersten Mal einen solchen Tumor. Es wurde die Funktion der Thymusdrüse mit der My. in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht.
- 1910 1910 veröffentlichte Lundborg eine Arbeit, in der er sich mit der Frage auseinandersetzte, ob die Nebenschilddrüse einen Einfluß auf die My. ausübe.
- 1908 1908 war von Boudon bereits die Schilddrüse in Beziehung zur My. gesetzt worden.
- 1912 1912 schrieben Landouzy und Sézary über die Nebennierenfunktion und deren Beziehung zur My. 1927 versuchten Wilson und Wright Kalium als Mittel in der Behandlung der My. einzuführen.
- 1930 1930 wurde Ephedrin von Zwingle, Riffner, Hartmann, Bernhardt Lévy-Simson und Edgeworth in die Behandlung aufgenommen, ohne daß jedoch ein wesentlicher Erfolg zu verzeichnen gewesen sei.
- 1934 1934 wandte Mary Walker zum ersten Mal Physostigmin bei der My. an, welches später durch Prostigmin abgelöst wurde. Damit begann eine völlig neue Ära in der Behandlung der My. Man versuchte später noch die Wirkungen von Desoxycorticosteron, Guadininhydrochlorid und Kreatin, hatte aber wenig Erfolg damit.
- 1940 1940 wurde durch Blalock die Thymektomie in die Chirurgie der My. wieder eingeführt. Er operierte nicht nur solche Fälle, bei denen ein Tumor festgestellt war, sondern ging von dem Gedanken aus, daß die My. in ursächlichem Zusammenhang mit dem Thymus stünde und daher eine Exstirpation dieses innersekretorischen Organs das Krankheitsgeschehen beeinflusse. 1942 folgte ihm in dieser Behandlungsweise besonders Keynes (Großbritannien).
- 1941 1941 wurde von Andrian und Macworth zum ersten Mal auf die Polyalcyolphosphate als Therapeutikum hingewiesen.

- 1943 1943 ist von Thévenard eine der ersten Sinuscaroticusdenervationen durchgeführt worden.
- 1947 1947 begann Thévenard und Delhern den Sinuscaroticus mit Erfolg mit Röntgenstrahlen bei der My. zu behandeln.
- 1949 1949 wandte Welte die Röntgenbestrahlung bei der Thymusdrüse an.
- 1950 1950 wurde von Stone, Gregory und Futsch die von Schrader und Rippert entdeckte Verbindung des Octamethylpyrophosphoramids in dem John Sealy Hospital, Texas, an 6 Patienten mit Erfolg angewandt.

Diese Daten wurden den Arbeiten von Alajouanien und Bourgignon (1), Passouant (2), Schwab (3), Welte (4), Ossermann (5) und Viets (6) entnommen.

Aus dieser geschichtlichen Zusammenstellung ersehen wir, wie schrittweise Fortschritte in der Erforschung der My. erzielt worden sind.

DER HEUTIGE STAND DER MYASTHENIEFORSCHUNG

I. Das Krankheitsbild der Myasthenia gravis

Die My. gehört zu den Nervmuskelerkrankungen. Wesentlich an dieser Krankheit ist die abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur. Während am Morgen die Patienten fast beschwerdefrei sind, tritt während des Tages eine immer größer werdende Schwäche der Muskulatur auf, d.h. werden die einzelnen Muskelgruppen stark beansprucht, so tritt eine Erlähmung ein. Der Patient wird unfähig, eine Bewegung auszuführen. Ruht der Patient, so schwinden die Symptome und er fühlt sich fast beschwerdefrei. Besonders oft erkranken die Augenmuskeln und der Lidheber. Es entstehen Ptosis und Doppeltsehen. Erkranken die Schlundmuskeln, so wird die Stimme leise und näselnd. Im fortgeschrittenen Stadium werden der Rumpf und die Glieder betroffen. Dem Patienten wird Gehen, Stehen und das Sitzen immer beschwerlicher. Wie bei der Multiplen Sklerose treten auch bei der My. Verschlechterungen und Remissionen auf. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Atemmuskulatur.

Bei Prüfung der Eigenreflexe und des Tonus ist eine Veränderung im Sinne der Ermüdung feststellbar. Während der Lähmung sind die Muskeln schlaff. Die Reflexe sind erloschen. Die elektrische Untersuchung ergibt die myasthenische Reaktion.

1. Häufigkeit

Die My. tritt relativ selten auf. Nach R. Schwab (3) werden häufig leichte Fälle von My. statistisch nicht erfaßt. Die Patienten sehen die Symptome zu geringfügig an, um einen Arzt zu konsultieren bzw. es geschieht oftmals, daß nicht die richtige Diagnose gestellt wird. 50 000 Fälle auf 120 Millionen Einwohner der USA scheinen seiner Meinung richtig geschätzt zu sein. Demgegenüber nehmen Garland und Clark (7) an, daß auf 40 000 Gesunde ein Krankheitsfall kommt, d.h. etwa $\frac{1}{4}$ weniger als bei Schwab (3). In den anderen Ländern, in denen genaue Angaben nicht vorliegen, mag es ähnlich sein. In Gegensatz zu der Multiplen Sklerose ist die My. nicht auf die weiße Rasse beschränkt, sondern kann bei Menschen aller Hautfarben auftreten. So berichten P. W. Huttern (8) und I. Freiman (9) über das Vorkommen der My. in 2 verschiedenen Negerstämmen in Afrika. Ebenso liegen zahlreiche Arbeiten amerikanischer Autoren wie z.B. Levinson und Linn (10) vor, die über das Auftreten dieser Krankheit bei Negern berichten. Auch in Asien, in Japan

und China ist die My. nicht unbekannt. In Japan hat sich besonders Yoshito Takaoka (11) mit seinen Mitarbeitern in der My. -Forschung hervorgetan.

Die My. hat anscheinend nichts mit Ernährung und Lebensweise zu tun. Auch soll sie nach Ansicht von Schwab (3) nicht durch Anstrengungen, einen Unfall oder Infektionen hervorgerufen sondern durch diese Einflüsse nur verschlechtert werden. Demgegenüber berichtet Macrae (12), daß er den Beginn einer My. nach einer Infektion beobachtet habe. Er hält es für wesentlich, auf eine Abhängigkeit der beiden Erkrankungen voneinander zu achten, da dieses möglicherweise zur Klärung der Ätiologie beitragen könne.

Geschlechtsverteilung

Bekanntlich erkranken sowohl Frauen als auch Männer an der My. Zur Frage, in welchem Verhältnis sich die Erkrankung auf die beiden Geschlechter verteilt, haben besonders Schwab (3), Garland und Clark (7), Keynes (13), Dudley und Morgan (14) Stellung genommen. Nach Schwab (3) sind junge Frauen und Mädchen beinahe doppelt so häufig betroffen wie ältere Frauen. Umgekehrt liegt dies Verhältnis bei den Männern, wo ältere häufiger als junge erkranken. Garland und Clark (7) berichten, daß von 60 Patienten, die sie in Behandlung hatten, 35 Frauen und nur 25 Männer gewesen seien. Keynes (13) hatte bei 260 Myasthenikern, die gleichzeitig einen Thymustumor hatten, folgendes Verhältnis festgestellt:

43 % männlich zu 57 % weiblich.

In Fällen, in denen kein Tumor vorlag, war das Verhältnis:

31 % männlich zu 69 % weiblich.

Wir sehen daraus, daß in Fällen, in denen die My. mit einem Thymustumor vergesellschaftet ist, der Prozentsatz bei Männern wesentlich höher ist als wenn die My. ohne Tumor auftritt. Lereboullet (15) fand unter Bezug auf 200 Fälle von Keynes (13), und 100 Fälle von Ross (16) ebenfalls, daß das mittlere Alter des Krankheitsbeginns bei Frauen zwischen 21 und 25 Jahren liegt, bei Männern um 61. Es werden also junge Frauen und ältere Männer leichter von der Krankheit betroffen als alte Frauen und junge Männer.

Vererbung

Bis heute konnte das Problem, ob die My. zu den vererbbaaren Krankheiten gerechnet werden müsse, keinesfalls geklärt werden. Besonders wichtig wäre eine Klärung jedoch hinsichtlich der Frage, ob die Kinder myasthenischer

Mütter in ihrem Erbgut belastet seien oder nicht. Forsdick (17), Möller (18), Walker (19), Schade (20), Stiefel (21) sowie N. S. Schlezinger (22) vertreten die Ansicht, daß Kinder myasthenischer Mütter zwar in den ersten Lebensstagen und -wochen Zeichen eines myasthenischen Syndroms aufweisen können. Sie machten jedoch die Feststellung, daß die neonatale Form innerhalb kurzer Zeit behoben werden kann. Wichtig ist, daß die Kinder rechtzeitig unter medikamentöse Behandlung kommen. Die Krankheit soll hier keinen remittierenden Verlauf aufzeigen und die Kinder sollen nach dieser Krankheitsperiode auch nach beendeter Behandlung symptomlos bleiben. Nach diesen Beobachtungen scheint das Leiden nicht vererbbar zu sein. Dagegen wird von T. Schönfelder (23) und D. Macrae (12) erwogen, die My. zu den hereditären Krankheiten zu rechnen, da es ohne Zweifel feststehe, daß bei der connatalen und juvenilen Form, d. h. bei Kindern, deren Mütter meist gesund sind, ein familiäres Vorkommen häufiger sei.

Nicht wie die oben erwähnten Autoren sich auf Krankengeschichten beziehend nahmen Gleissner (24), G. Schild und G. W. Schild (25) zu diesem Problem Stellung. Nachdem von A. Struppler (25) der Nachweis der Fermentnatur des bei den Myasthenikern im Blute kreisenden curareartigen Stoffes erbracht war, und auf Grund der Tatsache, daß alle fermentkatalytischen Reaktionen des lebenden Organismus durch Gene gesteuert werden, wurde hier die Frage aufgeworfen, ob bei der My. nicht eine erbliche Belastung unersetzliche Voraussetzung sei. Eine eingehende Untersuchung der Familien der Myastheniker wäre natürlich zu einer Klärung unumgänglich. Leider sind bis heute Mitteilungen, in denen über ein derartig gehäuftes Auftreten innerhalb einzelner Familien berichtet wird, sehr selten.

Manifestationsalter

Es gibt bei der My. kein Lebensalter, das nicht von dieser Krankheit betroffen werden kann. Wie aus Arbeiten von R. P. Walker (19), D. Macrae (12), B. Bornstein (27), Schwab (3) u. a. hervorgeht, kann diese Krankheit bei neugeborenen Kindern sich als connatale Form manifestieren. A. Chieffi (28), I. Freiman (9), Th. Schönfelder (23), Levinson und Lim (10), Osserman (5) berichten von einem Auftreten der My. während des ersten Lebensjahrzehntes. Man spricht von der adolescenten oder juvenilen Form. Die My. tritt am häufigsten im Erwachsenenalter auf, kann aber noch bei Greisen (Garland und Clark (7)) in Erscheinung treten. Allerdings scheinen bei dieser Krankheit einige Lebensalter besonders bevorzugt betroffen zu werden. So berichten Garland und Clark (7), daß sie in 65 % die Manifestation der ersten Symptome zwischen

21 und 50 Jahren gefunden hätten. Aus Istanbul liegt ein Artikel von S. Erel und H. Seylan (29) über 3 Fälle vor, in dem berichtet wird, daß nur junge Frauen zwischen dem 18. und 23. Jahre erkrankt waren. Diese Altersangabe würde etwa mit der von Lereboullet (15) übereinstimmen, der Frauen zwischen 21 und 25 Jahren als besonders gefährdet ansieht. Schwab (3) berichtet, daß dagegen ältere Männer oft an der My. erkranken.

Verlauf

In 50 % der bekannten My.-Fälle stellen Störungen an der äußeren Augenmuskulatur die Initialsymptome dar. Wie aus einer Arbeit von Cruz (30) hervorgeht, sollen diese Symptome häufig die einzigen Kennzeichen einer My. bleiben. In der Mehrzahl der Fälle geht jedoch die Erkrankung von den Augenmuskeln sowohl auf die Gesichts-, Kau- und Schluckmuskulatur als auch auf die Muskeln der Gliedmassen über. Literatur hierüber ist von M. Fontaine (31), D. Grob (32), A. Mc. Gehee Harvey, Goslich und Mylius (33), Francois (34) und Thévenard (35) sowie Garland und Clark (7) vorhanden. Kennzeichnend für den Krankheitsverlauf sind die immer wieder auftretenden Remissionen. Zu diesen Zeiten kann ein Verschwinden der Krankheitssymptome bis zu 6 Monaten und länger beobachtet werden.

In der Kasuistik werden Krankheitsfälle beschrieben, die innerhalb eines Jahres zum Exitus des Patienten führten. Diesem stark progressiven Verlauf stehen Fälle gegenüber, in denen Patienten mit einer Krankheitsanamnese bis zu 30 Jahren und mehr das normale Lebensalter erreichen konnten.

Wie in jedem anderen Krankheitsablauf kommt es auch hier darauf an, möglichst frühzeitig eine richtige Diagnose zu stellen. Da der Krankheitsbeginn häufig nur mit einem Symptom in Erscheinung tritt, kann es, wie Negri (37) und Wegmann (38) berichten, oft einige Zeit dauern, ehe die My. erkannt wird. Allgemein kann man sagen, daß diese Krankheit durch tägliche Schwankungen, die sich in dem wechselnden Prostigminbedarf spiegeln, sowie durch die Remissionen charakterisiert wird. Wichtig für den Verlauf und die Behandlung der My. ist es, die sogenannten cholinergischen und myasthenischen Krisen rechtzeitig zu erkennen und sie voneinander unterscheiden zu können.

Die cholinergische Krise wird durch eine Medikationsüberdosierung hervorgerufen und tritt seit Einführung der langwirkenden Alkylphosphate häufiger auf. In Fällen, wo eine Vermutung auf eine cholinergische Krise naheliegt, wird von Kuntz, Kaufmann (39), Schwab (40) und Viets (6) empfohlen, einen Tensilontest durchzuführen. Handelt es sich um eine cholinergische Krise, so

werden durch diesen Test für kurze Zeit die Symptome verstärkt. Der Beweis einer Überdosierung wäre erbracht.

Die cholinergische Krise stellt eine Acetylcholinintoxikation dar. Es treten die typischen Symptome einer Vagusübererregbarkeit auf: starker Speichelfluß, motorische Unruhe und profuses Schwitzen. Die Behandlung besteht in einer Injektion von 0,5 - 1,0 mg Atropin parenteral, Diparcol oder Parpanit i. v. in kleinen Dosen für die motorischen Erscheinungen. Diese Angaben sind einer Arbeit von Kuntz und Kaufmann (39) 1954 entnommen.

Demgegenüber steht die myasthenische Krise, die bei einer zu geringen Dosierung der Medikamente oder bei einer plötzlichen Verschlechterung im Krankheitsablauf auftreten kann. Sie äußert sich durch lähmungsartige Schwäche, Störungen der Augen- und Schlundmuskulatur. Häufig tritt respiratorische Schwäche auf, durch die der Erkrankte unfähig wird, das angesammelte Bronchialsekret zu entleeren. Als Folgeerscheinungen treten Atelektasen und Pneumonien auf. Durch Erhöhung der medikamentösen Dosis kann man eine Besserung der myasthenischen Krise erreichen. Allerdings ist auch hier größte Vorsicht geboten, damit die myasthenische Krise nicht in eine cholinergische umschlägt. Bei der Behandlung des Verlaufes der My. möchten wir hier bereits auf das oftmals gepaarte Auftreten der My. mit anderen Krankheitsbildern hinweisen. Es handelt sich dabei besonders um Anomalien innerhalb des innersekretorischen Systems. Bereits Mc.Lean und Wilson (41), Fondon (42) wiesen auf den oft veränderten Krankheitsverlauf der My. bei Zusammentreffen mit innersekretorischen Störungen hin. Auch scheint die Krankheit einen anderen Verlauf zu nehmen, wenn sie von einem Thymom begleitet ist. Diese Thymome wurden in 10 % bei Lebenden und in 38 % bei den Autopsien festgestellt. Es erscheint uns wichtig darauf hinzuweisen, daß sich im Verlauf der My. die psychischen Reaktionen verändern - wie Brolley und Hollender (43) annehmen - bewirkt durch das Wissen über die Schwere des Leidens, durch die krankheitsbedingte Hilfsbedürftigkeit, durch die fortwährende Medikationsabhängigkeit und dem dadurch veränderten Verhalten der Umwelt gegenüber.

Prognose

Seit Einführung des Prostigmins durch Mary Walker 1934 ist die Prognose der My. wesentlich besser geworden. Selbst hohe Dosen dieses Medikamentes können lange Zeit hindurch genommen werden, ohne daß das Mittel seine Wirksamkeit verliert und ohne daß der Patient zu starke Schädigungen an anderen Organen erhält. Garland und Clark (7) berichten von einem Fall, dem sie 20 Jahre hindurch 600 mg pro Tag gaben, die gut vertragen wurden.

R. Schwab (3) glaubt sogar in einigen Fällen, die mit gutem Erfolg auf die medikamentöse Behandlung eingestellt waren, die Tendenz zu sehen, sich im Laufe der Zeit zu bessern. Bei besonders fulminantem Krankheitsverlauf, der meist schon nach kurzer Zeit mit dem Tode endigte, waren sowohl stationäre Behandlung wie chirurgische Eingriffe, wie Grob (36) berichtet, ohne Erfolg. Junge Frauen mit Schluck- und Sprachstörungen haben wie R. Schwab (3) sagt, eine schlechte Prognose. Allgemein jedoch erreichen bei der nötigen Sorgfalt etwa 85 % der Myastheniker das gleiche Alter wie Gesunde. Von 202 Patienten von D. Grob (36) waren 32 % sechs Jahre nach dem Krankheitsbeginn verstorben.

2. Zusammenhang mit hormonellen Funktionsänderungen

Nebennierenrinde

Durch Tierversuche von Adler 1939 und Hussay 1947 wurde festgestellt, daß die Muskelermüdbarkeit nach Nebennierenrindenentfernung und die myasthenische Ermüdbarkeit verschieden sind. Bevor das Prostigmin, das jedoch nur bei der My., nicht aber bei der Nebenniereninsuffizienz erfolgreich ist, eingeführt wurde, gab man öfters myasthenischen Patienten Totalextrakte der Nebennierenrinde, die beliebt und relativ erfolgreich gewesen sein sollen. Obwohl sich, wie Passouant schreibt, die Nebenniereninsuffizienz parallel zu der My. zu entwickeln scheint, sind jedoch die Symptome beider Krankheiten scharf voneinander zu trennen. So finden wir bei der My. einen Prostigminerfolg und eine Verschlechterung der Muskelschwäche bei Cortison, bei Nebenniereninsuffizienz verhält es sich umgekehrt. Eine Thymushypertrophie kann im Verlauf beider Krankheiten auftreten. Passouant erwägt die Möglichkeit eines Einflusses endokriner Drüsen auf die My. Auch G. Grinschgl (44) hält eine Relation zwischen dem myasthenischen Syndrom und dem Innersekretorium wie z.B. Thymus-, Schild-, Nebenschilddrüse und Nebennierensystem für möglich.

Keimdrüsen

Katsuhiro Shibata (45) stellte experimentell fest, daß die Thymektomie ohne Einfluß auf die Gonaden ist, dagegen tritt nach Kastration eine merkliche Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs im Thymusgewebe bei beiden Geschlechtern auf. Nach Entfernung der Eierstöcke bemerkte er eine Vermehrung des Thymusgewebes, die nach Behandlung mit Östradiol oder Progesterol wieder zurückging. Die Möglichkeit, daß diese Wirkungen zum Teil über die Nebennieren

zustandekommen, wird erörtert. Da eine Beziehung zwischen dem Thymus und der My. auf Grund klinischer Erfahrungen nicht mehr geleugnet werden kann, so bliebe zu untersuchen, ob die oben festgestellten Ergebnisse in einem Zusammenhang mit der My. und der bei dieser Krankheit häufig vorkommenden Hyperplasie des Thymusgewebes in Verbindung zu bringen ist.

Wie aus den Arbeiten von Keynes (13), Osserman (5), Schlezinger (22) u. a. hervorgeht, ist man heute der Meinung, daß Menstruation und Schwangerschaft ohne wesentlichen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen sind. Oftmals wird während des dritten Monats einer Schwangerschaft eine Remission beobachtet, die bis zu sechs Monaten nach der Entbindung anhalten kann. Osserman et al. berichten über 22 My.-Patienten mit insgesamt 33 Schwangerschaften.

Davon zeigten 32 % eine eindeutige Remission,
34 % keine Veränderung in dem Krankheitsverlauf,
34 % einen deutlichen Rückfall in Verbindung mit der
Schwangerschaft.

Auch konnte die Beobachtung gemacht werden, daß bei derselben Patientin verschiedene Schwangerschaften einen unterschiedlichen Verlauf nehmen können. Entbindung und Stillen sollen normal gewesen sein, vorausgesetzt, daß die Patientinnen eine ausreichende cholinergische Therapie hatten.

Turner (46) berichtet über eine totale Remission, die sich in zwei Fällen einstellte. Beide Patientinnen wurden im 3. Monat der Schwangerschaft mit Tiefenbestrahlung behandelt. Die größte Gefahr einer Schwangerschaft bei einer myasthenischen Patientin ist ein Rückfall im Wochenbett, der besonders während der ersten 3 Monate nach der Geburt auftreten kann.

Nach Bryan (47) soll der Verlauf einer Schwangerschaft ohne Gefahr sowohl für die Mutter als auch für das Neugeborene sein.

Schilddrüse und Nebenschilddrüse

Inwieweit die My. im Zusammenhange mit der Schilddrüse steht, ist heute noch genau so wenig geklärt wie der Zusammenhang von Thymus und Myasthenie. Bekannt ist, daß Hyperthyreoidismus zusammen mit der My. auftreten kann. Besonders A. Kane (48) weist bei dem Problem My. - Thyreotoxikose auf das oft inverse Verhalten zwischen beiden Störungen in manchen Fällen und auf den oft spiegelbildlichen Charakter der klinischen Komplexe Hypothyreoidismus - Myotonie und Hyperthyreoidismus - Myasthenie hin. In

der Aktivierung des thyreotropen Faktors der Hypophyse durch Thymusgewebe, die Häufigkeit von Lymphozytenansammlungen in der Muskulatur beim Hyperthyreoidismus sowie bei der My. sieht er weitere Hinweise für endokrine Zusammenhänge. Desgleichen weisen auch Mc. Lean und Wilson (41) auf die Vielzahl der gleichen Symptome bei beiden Krankheitsbildern hin. So können wir sowohl bei der My. als auch bei der Thyreotoxikose Kreatinurie, eventuell eine Thymusvergrößerung, Lymphozytose und Augenmuskellähmungen beobachten. Wesentlich unterscheiden sich My. und Thyreotoxikose darin, daß bei der My. eine Schwäche gegen Tagesende, Herabfallen der Augenlider, meistens Bulbärlähmungen und beste Ansprechbarkeit auf Neostigmin, bei der Thyreotoxikose dagegen Schwäche am Morgen, Retraktion der Augenlider, gelegentlich Bulbärlähmungen und begrenzte Ansprechbarkeit auf Neostigmin auftreten. Mc. Lean und Wilson (41) erklären sich die Thyreotoxische Myopathie aus folgender Ursache: Durch den konstant hohen Thyroxinspiegel im Blut wird eine Wirkung auf den ACh-Haushalt ausgeübt. Auch scheint es diesen beiden Autoren auffallend zu sein, daß bei einer thyreotoxischen Myopathie die Muskelschwäche konstant über den ganzen Tag sich erstreckt, und somit eher ein zentraler Grund anzunehmen ist als bei der My. gravis, wo die Schwäche besonders augenfällig nach Arbeit wird und auf einer lokalen Ursache zu beruhen scheint.

Hatch (49) berichtet, daß in 6 % der Fälle der Mayo-Klinik eine Koexistenz zwischen der My. und dem Hyperthyreoidismus festgestellt wurde.

Mac Eachern (50) berichtet an Hand von 8 Fällen, daß diese beiden Leiden jedoch nur bei Frauen gemeinsam auftreten und daß eine gegenseitige umkehrende Beziehung zwischen beiden Krankheiten bestehe. Er meint, wenn der Hyperthyreoidismus sich verschlechtere, die My. gebessert erscheine, und wenn durch operative oder konservative Behandlung der Hyperthyreoidismus sich bessere, die My. sich verschlechtere. Diese Angaben stimmen mit den Beobachtungen von Mc. Lean und Wilson (41) überein. Zur Behandlung gebrauchten sie Propylthiouracil. Allerdings sind sie, wie Osserman schreibt, damit auf Widerstand gestoßen. Auch wollen Althoff und Floer (51) einen gewissen Antagonismus, d.h. Zunahme der hyperthyreoidischen Zeichen mit einer gleichzeitigen Abnahme der myasthenischen oder umgekehrt beobachtet haben.

Cruz (30) erwähnt, daß er die My. mit Röntgenbestrahlung der Schilddrüse behandelt habe. Allerdings stehen die Erfolge weit hinter der Wirksamkeit des Prostigmins zurück.

Welte (4) warnt davor, die echte Ermüdungsschwäche der Basedowiker, die durch die gesteigerte Stoffwechselfunktion hervorgerufen wird, als myasthenische Schwäche anzusehen.

Nebenschilddrüse

Wenn man sich das myasthenische Krankheitsbild vor Augen stellt und das häufige Mitbetroffensein des endokrinen Systems berücksichtigt, liegt es nahe, auch an eine Störung der Nebenschilddrüsen zu denken. Bereits 1910 nahm Lundborg erstmals einen Zusammenhang zwischen der My. und den Parathyreoidae an. Parhon versuchte im Jahre 1927 tierexperimentell das myasthenische Syndrom durch Fütterung von Nebenschilddrüsenextrakten hervorzurufen. Auch sollen 1935 Kawaishi und Kirijama durch Para-Thyreoidektomien in einigen My.-Fällen Erfolg gehabt haben. Zur Zeit ist allerdings das Problem einer Nebenschilddrüsenbeteiligung etwas in den Hintergrund getreten (Passouant (2)).

Thymus

Die Theorie über die Funktion der Thymusdrüse ist, wie Obrist (52) schreibt, vielseitig und widersprechend. Die Thymusüberfunktion bei Hyperplasie kann sich unter dem Syndrom der essentiellen Hypertonie, der paroxysmalen Tachykardie und der My. äußern. Bei der Thymushypertrophie handelt es sich nach Sloan (53) meist um eine Lymphozytenvermehrung des Markes, die oft mit einer Keimzentrenvermehrung einhergeht. Thymusvergrößerungen sind seit dem Jahre 1614 bekannt. Plötzliche Todesfälle wurden im Status thymicolymphaticus beobachtet. Bereits 1899 stellten Oppenheim und 1901 Weigert Thymustumoren fest. 1911 wurde von Sauerbruch die erste Thymektomie mit gutem Erfolg bei einer myasthenischen Frau durchgeführt. Leider wurden bei den folgenden Operationen keine hervorragenden Wirkungen auf die My. beobachtet, so daß bis Blalock 1939 diese Operation bei myasthenischen Patienten kaum zur Anwendung kam. Man hoffte, durch Thymusentfernungen mit der rein symptomatischen Behandlung mit Prostigmin aufhören zu können. Aber diese Hoffnungen erfüllten sich nicht, und Sebestény (54) schrieb 1953, es sei wohl erwiesen, den Thymus als ein Organ anzusehen, das an dem Krankheitsgeschehen der My. beteiligt ist, jedoch seien die Veränderungen des Thymus nicht die Ursachen für die My. sondern eine Reaktion auf die unbekannte Ursache. Er sieht die My. als Folge einer Erkrankung des gesamten endokrinen Systems an. Der Thymus ist seiner Vorstellung nach ein Kettenglied in der Systemerkrankung. Für seine Hypothese spricht, daß die My. oft mit einer Er-

krankung anderer innersekretorischer Organe vergesellschaftet ist. Wie Sebestény (54) sehen auch Birkner, Trautmann und Frey (55/56) die My. als eine vegetativ nervöse Erkrankung an. Sie glauben daher, daß eine Beeinflussbarkeit des Krankheitsgeschehens durch Röntgenstrahlen möglich sei. Nicht die ungeklärte Thymusfunktion rufe die My. hervor, sondern die Disregulation des vom vegetativen System geregelten ACh-Gleichgewichts an der Nervenendplatte. Wenn nach einer Thymusbestrahlung eine Besserung der myasthenischen Symptome eintrete, so erfolge diese Wirkung über das neuro-vegetative System der Haut. Deshalb könne man durch Thymusbestrahlungen und mehr noch durch Bestrahlung der vegetativen Zentren des Zwischenhirns eine Besserung der Krankheit bewirken.

J. H. Katz (57) leugnet nicht die mögliche Rolle der Thymusbeteiligung in der Pathogenese der My. Er glaubt jedoch, daß der Mechanismus, durch den diese Krankheit ausgelöst wird, ein humoraler Faktor ist, der bei der Nervenreizüberleitung sich auswirke.

Wo die Rolle des Thymus im Geschehen der My. beginnt, und wo sie endet, ist heute noch keineswegs abzusehen (Osserman (5)). Zwar liegen in den angelsächsischen Ländern Statistiken vor, die sich mit dem Problem der Thymektomie, ob nun ein Tumor vorliegt oder nicht, beschäftigen. Der Wert der Thymektomie und der Röntgenbehandlung des Thymus ist nach Grob und Harvey (32) noch nicht vollkommen klar. Eine Operation wird in den Fällen empfohlen, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht ansprechen. Die Tumoren sollten vorher röntgenologisch nachgewiesen sein.

Harper (58) berichtet, daß von 200 Patienten 13 % Thymustumoren hatten. Die Tumoren liegen meist im vorderen Bereich des Mediastinums und können rundlich, gelappt oder großflächig sein. Seine Angaben decken sich mit denen von Passouant (2) und Osserman (5), die etwa 15 % angeben. Dagegen fanden Hoefler, Aranow, Merrit und Rowland (59) bei 35 % ihrer Patienten Thymustumoren. Sellors (60) gibt an, daß von 37 thymektomierten Patienten 32 die Symptome einer My. aufwiesen. Verhältnis: Tumor : Thymektomie wie 1 : 10. Jedoch waren nicht alle Tumoren von einer My. begleitet. Anderson (61) beschreibt 6 Fälle, in denen sich bei My. ein Thymom fand. Alle 6 Patienten wurden operiert. In 4 von 5 Fällen fand er pathologisch-anatomisch gut ausgebildete Lymphfollikel mit Germinationszentren in der Thymusdrüse. Dieser Befund konnte bei Patienten ohne My. nie erhoben werden.

Für die primäre Bedeutung solcher Befunde führt man die Häufigkeit von Thymomen bei der My. und die beeinträchtigende Wirkung von Thymusextrakten

aus myasthenischen Drüsen auf die Muskelkontraktionen gesunder Kinder an.

Adler beobachtete nach Thymusimplantationen und der Injektion von Thymus-extrakten bei Hunden das Auftreten myasthenischer Reaktionen.

Auch wirft wie Cohen und Zucks (63) Obrist (52) die Frage auf, ob es möglich sei, bei Annahme eines im Blute kreisenden curareartigen Hemmstoffes die Thymusdrüse als Produktionsstätte anzusehen. Für diese Theorie würde eine Besserung der My. nach Thymusentfernung und die Tatsache sprechen, daß Extrakte aus Thymusdrüsen, die die größte Besserung im Krankheitsbild der Patienten erzielt hatten, die stärkste Hemmung des Nervmuskelpreparates zeigten. Die Drüsen von Erwachsenen ohne My. und Drüsen von Patienten, bei denen die Operation keinen Einfluß auf die My. erzielt hatte, zeigten geringe oder keine Aktivität.

Andererseits stellte Obrist (52) die Theorie auf, den Thymus lediglich als Speicherorgan des curareartigen Stoffes anzusehen. Osserman (5) schreibt aber, daß wir heute noch nicht fähig sind, in tierexperimentellen Versuchen mit Hilfe von myasthenischen Thymusextrakten ähnliche Bedingungen herzustellen, wie sie im My.-Syndrom auftreten.

Im Gegensatz zu Osserman wollen Keynes (13) und Wilson 3 Gruppen myasthenischer Thymusdrüsen festgestellt haben, die Keynes die Gruppen A, B und C, Wilson X, Y, Z benannte. Die Gruppe A und X ist diejenige, die die höchste Aktivität eines neuromuskulären Blockes verursachte, und deren Entfernung dem Patienten gleichzeitig die größte Besserung brachte.

Hypophyse

Wie schon erwähnt, wird von Trautmann, Birkner, Frey (55), Sebestény (54), Stern (65), Hukowic (64) behauptet, daß die My. ihre Ursache in einer endokrinen Störung hat. Da sowohl die Hypophyse als auch das Diencephalon übergeordnete Centren des gesamten Innersekretorioms sind, lag es nahe, nach Verbindung mit Symptomen der My. zu suchen. Nicht unwichtig ist dabei die Feststellung Trautmanns. Er versuchte durch Röntgenbestrahlung der Hypophysenregion und des Diencephalons die My. zu beeinflussen. Eine tatsächliche Besserung der My. will er mit Röntgenbestrahlungen von 300 r OD Gesamtmenge in 1 1/2 Monaten erhalten haben. Interessant ist, daß besonders vegetativ stigmatisierte My.-Patienten auf diese Behandlung ansprachen.

Eine Dysfunktion des dem Innersekretorium übergeordneten Zwischenhirnbereiches nehmen auch von Hukowic und Misirly (64) an. Sie gelangten allerdings

nicht wie Trautmann zu dieser Vorstellung, sondern gingen von der Beobachtung aus, daß bei der Dystrophia progressiva musculorum und der My. das Adrenalin auf 9/10 gegenüber der normalen Ausscheidung der gesamten Cö-laminmenge im Urin von 1/3 Adrenalin und 2/3 Noradrenalin erhöht sei. Normal beträgt die Menge des ausgeschiedenen Adrenalins 10 Gamma. Bei diesen beiden Krankheiten ist das Adrenalin auf 87 - 600 Gamma angestiegen. Experimentell hat man festgestellt, daß jeweils nach Reizung des Hypothalamus eine größere Adrenalinausscheidung erfolgt.

3. Myasthenie im Rahmen anderer Myopathien

Degenerative Dystrophie

Unter Myopathien versteht man Funktionsstörungen der Muskulatur, bei der keine Anhaltspunkte für eine Erkrankung des zentralen Nervensystems oder der peripheren Nerven gegeben sind.

Wie Goslich und Mylius (33) berichten, zeichnen sich 3 Myopathien dadurch aus, daß ihre Anfangssymptome besonders häufig an den Augen auftreten. Dies sind:

- die Myotonie,
- die Dystrophie,
- die Myasthenie.

Bei der Myotonie tritt nach tetanischer Reizung des motorischen Nerven eine so lang anhaltende Muskelkontraktion ein, daß die Kontraktion trotz Beendigung der Innervation noch mehrere Stunden anhält. Pupillen und Accomodationsstörungen sind nicht beobachtet worden. Dieses Leiden ist erblich und manifestiert meist sich in der Kindheit.

Bei der Dystrophia myotonica findet eine typische Cataractbildung statt mit Punkt- und sternförmigen Trübungen in der Rindenschicht und der hinteren Linsenfläche. Das Leiden setzt oft schleichend in der Pubertät ein. Seine besonderen Kennzeichen sind: eine allgemeine Hypotonie, schlaffe, ausdruckslose Gesichtszüge, Stirnglatze, hängender Unterkiefer, tonische Starre der Muskulatur. Die Augenmuskulatur ist am Krankheitsprozeß nicht beteiligt.

Bei der My. dagegen finden sich bei der Hälfte aller Fälle die ersten Krankheitszeichen an den Augenmuskeln, besonders häufig am Levator palpebrae. Werden die betroffenen Augenmuskeln mit Prostigmin umspritzt, so kann man

eine auffallende Besserung dieser Muskeln beobachten. Von Struppler (66), Bonduelle und Bouygues (67-68) wurden Krankheitsfälle beschrieben, die für die My. ungewöhnlich sind. So berichtet z.B. Struppler von einem Fall, bei dem die My. nach 10 Jahren Atrophien aufwies. Bei diesem Patienten soll es sich um das zufällige Zusammentreffen zweier völlig verschiedener Krankheiten gehandelt haben. Dafür spricht, daß neben der langen Dauer der My. und den Spontanremissionen die ersten Dystrophien verhältnismäßig spät auftraten und dann in typischer Weise um sich griffen.

Rowland (69) dagegen berichtet von einem Fall, bei dem anfangs die Diagnose Muskeldystrophie gestellt worden war, bei dem sich aber nach 4 Jahren herausstellte, daß es sich um eine My. handelte.

Diese beiden Krankheitsbilder zeigen also eine gewisse Ähnlichkeit, die anfangs häufig die Diagnose erschwert.

Descamps (70) diskutiert die Frage der Verwandtschaft der My. zu den anderen Myopathien. Bei allen Krankheiten scheint eine Störung des endokrinen Systems des Zwischenhirns und des Hypothalamus vorzuliegen. Außerdem wird von Stern (64-65) und seinen Mitarbeitern betont, daß bei der Dystrophia progressiva musculorum und der My. eine Veränderung in dem Adrenalin-Noradrenalinhaushalt beobachtet werden kann. Bei beiden Leiden ist die Ausscheidung des Adrenalins im Urin erhöht.

Die Symptome der thyreotoxischen Myopathie wurden bereits bei der Schilddrüsenbesprechung behandelt.

Von Bonduelle und Bouygues (67-68) liegt ein Bericht vor, daß sie im Verlauf einer Polomyelitis und Dermatomyositis die Manifestation einer My. beobachten konnten. Diese beiden Autoren werfen, wie auch Rowland (69) die Frage auf, ob es im Falle der My. nicht richtiger sei, von einem My.-Syndrom als von der Krankheit My. zu sprechen. Dieses Leiden tritt ja wie kaum ein anderes unter den verschiedensten Symptomen und zusammen mit anderen Leiden in Erscheinung (70-73).

4. My. im Rahmen anderer Krankheiten

Die My. tritt oft zusammen mit anderen Krankheiten auf. Besonders augenfällig ist ihr Verhältnis zu endokrinen Störungen, Infektionskrankheiten, neurologischen Erkrankungen und psycho-pathologischen Befunden.

D. Macrae (12) beobachtete das Auftreten myasthenischer Symptome nach leichten Infektionen bei Kindern.

Pages und Passouant (74), die über eine Epilepsie mit My. berichten, bemerken, daß die epileptischen Anfälle genau wie bei Epileptikern ohne My. verliefen. Die myasthenischen Zeichen waren nicht verstärkt, auch benötigte der Kranke keine höheren Neostigmindosen. Von den Verfassern wird eine evtl. Beteiligung des Mesencephalon bei der My. erwogen. Von Ewa Osetowska-Wiechowska (75) will ein Krankheitsbild der My. eines 2-jährigen Kindes mit Symptomen einer Schädigung des zentralen Neurons der unteren Extremitäten sowie des peripheren Neurons beobachtet worden sein. Die Verfasserin schließt daraus auf eine Schädigung aller Abschnitte des cortico-musculären Traktes. Eine Einbeziehung des Großhirns in das Krankheitsgeschehen der My. ließe sich nach ihrer Ansicht auch mit der oftmals festgestellten psychischen sowie geistigen Veränderung der Patienten vereinbaren.

Levinson und Lim (10) glaubten besonders eine retardierte geistige Entwicklung myasthenischer Kinder festgestellt zu haben. Lennartz und Spiegelberg (76) berichten über den Fall einer My., die von einer Senkung des Vitalniveaus im Sinne mangelnder Produktion, rascher Ermüdbarkeit, ungenügendem Konzentrationsvermögen und kurz dauernden periodischen Verstimmungen mit ängstlicher Unruhe und Getriebenheit begleitet war. Die Verfasser diskutieren an Hand dieses Falles, ob die psychischen Störungen hier nur als Folge des durch die Krankheit gestörten Mensch-Umweltverhältnisses anzusehen sei, oder aber ob die Vitalschwächung als Erscheinung der Krankheit zu werten sei.

Ebenfalls mit diesem Problem setzen sich Maria Brolley und Marc H. Holender (43) auseinander. Diese gehen von der Frage aus, inwieweit die Patienten durch das Wissen um die Schwere ihres Leidens, durch die Hilfsbedürftigkeit und durch die Medikationsabhängigkeit verändert werden. Sie gehen auf die Beziehungen zwischen den emotionellen Krisen und den Krankheitssymptomen ein.

Weinbaum und Thompson (77) berichten in einem Artikel über eine Kombination einer schweren Anämie mit Thymustumor und My. Ebenso interessant ist ihr Bericht über eine 76-jährige Frau, die zuerst an Diabetes mellitus, dann an My. und zuletzt an einer Anämie erkrankte. Bei ihr wurde ein Thymustumor festgestellt.

Interessant mag zu diesem Problem noch ein Bericht aus Athen sein, wo Pamboukis und seine Mitarbeiter (78) über das Auftreten einer My. zusammen mit

einer Echinokokkuscyste berichten. Nach Entfernung der Cyste verschwanden die Symptome der My. Allerdings wird hier angenommen, daß die My. in keinem direkten Zusammenhang mit der Cyste stand, sondern daß durch den chirurgischen Eingriff die Bereitschaft zur Spontanremission aktiviert wurde.

Abschließend können wir sagen, daß die My. im Gefolge fast aller Krankheitsbilder auftreten kann, wieweit jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den verschiedensten Leiden und der My. besteht, ist heute noch nicht geklärt.

5. Myasthenisches Syndrom

Rowland (69) und Osserman (5) stellen fest, daß die My. im Grunde kein in sich abgegrenztes Krankheitsgeschehen ist, sondern eher ein Syndrom, dessen verschiedene Äußerungen durch verschiedene Ursachen bedingt sein können.

Im Hinblick auf eine solche Betrachtungsweise der My. verdient besonders eine kurze Notiz von Schwab (3) Beachtung. Vor nicht langer Zeit soll eine ungewöhnliche Erkrankung beschrieben worden sein, die von einem Menschen auf einen anderen übertragen werden kann, und die zeitweilig ein der My. entsprechendes Krankheitsbild hervorruft. Leider wurde bei anderen Autoren keine genauere Beschreibung dieses eigenartigen Leidens gefunden. Aus welchen verschiedenen Ursachen das myasthenische Syndrom hervorgerufen werden kann, geht aus 2 recht eigenartigen Beschreibungen hervor. Es ist dies:

1. ein Artikel aus Frankreich von Coutonjou und Salaun (79), wo über das Auftreten eines myasthenischen Syndroms nach dem Kauen von Tabak, der Spuren von *Welchia perfringens* enthielt, berichtet wird. Nachdem den Betroffenen das Kauen dieses Tabaks verboten wurde, verschwanden die myasthenischen Zeichen wieder und sollen auch bis heute nicht wieder aufgetreten sein.
2. Aus Deutschland berichtet Barth (80) dagegen über das Auftreten eines myasthenischen Bildes im Gefolge der Anwendung von Thioglykolsäure in der Haarpflege. Hier nimmt man an, daß die My. durch eine durch die Kaltwelle ausgelöste Schwefelwasserstoffvergiftung hervorgerufen wurde.

6. Diagnostik

Jolly 1891-95 berichtet auf Grund seiner elektrischen Untersuchungen, daß die Muskelschwäche bei der My. bei willkürlichen Bewegungen und nach faradischer Reizung zu beobachten sei. Auf dieser Feststellung gründet sich auch die

von ihm so benannte "myasthenische Reaktion". Je nach der Schwere des Krankheitsbildes zeigt sich nach Einzelzuckungen und nach Tetanisierung ein deutlicher Rückgang der Amplitude der Muskelkontraktion, die so weit geht, daß zuletzt überhaupt keine Antwort mehr auf den elektrischen Reiz erfolgt. Nach einer Ruhepause wird der Muskel wieder kontraktionsfähig. Mit Fortschreiten der elektrischen Untersuchungsmethoden wurde in der Diagnostik der My. das Elektromyogramm eingeführt, worin sich das myasthenische Syndrom noch deutlicher bemerkbar macht. Da diese Untersuchungen jedoch bei sehr leichter My. oft versagten, wurde von Tether (81) ein Test eingeführt, bei dem 0,5 ccm Prostigmin i.v. gespritzt wurden. Jessen, Harvey, Viets (82) und Mitchell haben jedoch den Prostigmintest von 2 mg subkutan injiziert als besonders günstig bezeichnet. Nach nur kurzer Zeit bessern sich die myasthenischen Symptome wesentlich. Andererseits kann eine Verschlechterung der myasthenischen Zeichen durch die Verabreichung von Chinin und Curare 0,05 mg pro kg Körpergewicht i.v. hervorgerufen werden, wie Harvey, Bennet und Cash (87) es empfehlen. Die Wirkung des Curare kann durch eine Prostigmininjektion von 1,5 mg i.v. wieder aufgehoben werden. Allerdings sollte, wie Welte mit Recht sagt, eine gewisse Vorsicht bei Testen mit Curare walten, da ja gerade bei der My. das Analogon zu einer Curarevergiftung vorliegt.

Neuerdings ist von Osserman und Kaplan (83-84) Tensilon als Schnelltest zur Diagnose der My. eingeführt worden. Tensilon (Edrophonium) (86) ist ein 3-Hydroxyphenyldimethyläthylammoniumchlorid und hat als quarternäre Ammoniumbase analog dem Prostigmin eine Anticurarewirkung direkt an der Muskelendplatte ohne oder nur mit geringer Cholinesterase-Hemmung. Das Mittel wird in Dosen von 10 mg i.v. gegeben. Bereits 1/2 bis 5 Minuten nach der Injektion ist die optimale Wirkung erreicht. Schon nach 1 Stunde ist es wieder ausgeschieden. Aus diesem Grunde ist es für die Therapie der My. wenig geeignet. Die myasthenischen Veränderungen reagieren auf Tensilon ausgesprochen prompt. Oft war die Ptosis bereits vor Schluß der Injektion behoben. Die Schluck- und Atembeschwerden sowie die Extremitätenschwäche schienen ebenfalls gebessert. Auf Grund seiner raschen Wirkung und der fehlenden Nebenerscheinungen halten die Autoren Tensilon als diagnostischen Test für die My. durchaus geeignet.

Dieselbe Meinung vertritt auch Taselaar (88). Ebenso berichtet Martha Westberg (89) über eine deutliche Zunahme der muskulären Kraft 1 - 10 Minuten nach der Injektion. Tensilon zeigte diese Wirkung bei allen Myasthenikern, gleichgültig, ob eine vorherige Medikation mit Neostigmin, Tetra-

äthylphosphaten, Ephedrin oder Kalziumsalzen erfolgt war oder nicht. Die Nebenerscheinungen nach der i. v. Injektion von Tensilon waren gering und hielten nur kurze Zeit an: Sehstörungen, Tränenfluß, Muskelzucken, Perspiration, leichte Darmbeschwerden und Abnahme von Blutdruck und Puls. Bei einer Vorbehandlung mit Atropin per os scheinen einige dieser Effekte vermindert.

7. Therapie

Die My. wird konservativ und chirurgisch behandelt. Das Mittel der Wahl ist auch heute noch das von Mary Walker eingeführte Prostigmin. In leichten Fällen werden 3-4 Tabletten à 15 mg, in schweren dagegen 10-15 gegeben. Evtl. Nebenerscheinungen können durch Atropin neutralisiert werden. Hoefer, Aranow und Rowland bevorzugen eine zusätzliche Gabe von Ephedrin. Schwab (3) glaubt, daß das Ephedrinsulfat kaum einen zusätzlichen Wert hat und empfiehlt nur dann seinen zusätzlichen Gebrauch, wenn der Patient von einer Wirkung überzeugt ist. Nachteilige Wirkungen über das Ephedrin werden nicht beschrieben.

Von vielen Kliniken wird heute neben dem Prostigmin, das zwar eine prompt einsetzende aber kurze Wirkung hat, das Mestinon verwandt. Mestinon ist ein Pyridinhomolog des Prostigmins und 5mal weniger toxisch als dieses. Ursprünglich wurde es in Tabletten von 30 mg herausgegeben, später stellte sich die Fabrikation auf Dragees von 60 mg um, die das Doppelte bzw. das Vierfache der wirksamen Prostigmindosis enthalten. Bauer (90-91) stellte bei seinen Experimenten am Zwerchfellpräparat und an der Kaumuskulatur der Ratte fest, daß Prostigmin zwar eine schnell einsetzende, dafür aber eine nur kurze Wirkung hat. Bei Mestinon dagegen steigert sich die Wirkung langsam, hält dafür aber länger an. Bei einem ermüdeten Zwerchfellmuskel konnte durch weitere Prostigmingaben keine Steigerung erzielt werden. Dies war dagegen bei Mestinon noch möglich. Da Mestinon nur etwa halb so wirksam ist wie das Prostigmin, müssen bei der Behandlung größere Dosen verwendet werden. Die Nebenerscheinungen sollen wesentlich geringer sein als bei Prostigmin. Lønnum (92) berichtet, daß der maximale Effekt des Mestinons nicht größer als der des Neostigmins war, allerdings stellte auch er fest, daß die Nebenerscheinungen geringer und die Wirkung verlängert war, wodurch das Wohlbefinden der Patienten wesentlich gefördert werden konnte. Er berichtet, daß er häufig Mestinon allein verabreicht habe, jedoch haben einige seiner Patienten eine Kombination mit Neostigmin vorgezogen, was den Vorteil der schnelleren Wirksamkeit des einen Mittels mit der verlängerten des anderen verband.

Osserman (5) dagegen schreibt, daß Mestinon definitiv länger wirkt als Prostigmin. Diese Wirkung tritt allerdings mehr in der Nacht ein.

Allgemein wird von Tether, Seibert (93), Osserman (5) u. a. m. Mestinon als Fortschritt in der Behandlung der My. angesehen, wenn auch H. Schwarz (94) berichtet, daß bei 4 von 11 Patienten die Wirkung des Mestinon auf die myasthenische Muskelschwäche unbefriedigend war. Diese Patienten mußten wieder auf Prostigmin umgestellt werden.

Ein anderes Medikament, welches in der letzten Zeit einige Aufmerksamkeit bei der medikamentösen Behandlung bei der Mv. auf sich lenkte, ist das Mysuran. Es ist ein N-bis-(2 diaethylaminoethyl) oxamid-bis-2 chlorobenzylchlorid. Dieses Präparat ist mit dem Prostigmin chemisch nicht verwandt. Es ist in Tabletten zu 10 mg oder in einer Lösung von 3 mg pro ccm zur Anwendung per os erhältlich. R. Schwab (95) schreibt, daß man mit diesem Mittel vorsichtig mit 5 mg 3 - 4mal täglich beginnen soll. Auch soll es länger als Neostigmin oder Mestinon wirken. Ebenso wie Schwab berichtet auch Marshall, daß er bei diesem Mittel geringere Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt als nach dem Neostigmin beobachten konnte. 41 von 50 Patienten, die auf dieses Mittel umgestellt wurden, gebrauchen es heute noch und fühlen sich dabei wohler als bei allen ihren vorherigen Medikationen. Da die Bedürfnisse der Patienten sehr variieren und eine Überdosierung schwierig zu erkennen ist, ist genaue Überwachung bei Gebrauch dieses Mittels und bei Steigerung der Dosis geboten. Eine Überdosierung zeigt sich besonders in Verwirrungszuständen der Patienten. Leider hat man noch nicht genügend Erfahrung mit diesem neuen Mittel sammeln können, da es erst jetzt unter dem Namen "Mysuran-chlorid" (97) in den Handel gekommen ist. Wie Osserman schreibt, liegen die besonderen Vorzüge dieses Mittels darin, daß es eine längere Wirkung als Mestinon oder Prostigmin habe und daß man es oral verabreichen kann.

Weiterhin haben die Alkylphosphate TIPP, OMPA und Myastenol einen Platz als Therapeutikum bei der My. erobern können. Ihre Vorzüge sind: langanhaltende Wirkung, orale Applikation und Einsparung anderer Antimyasthenika.

Nach Unterharnscheidt (96) soll eine Kombination dieser Medikamente eine höhere Gesamtwirkung erzielen als die Anwendung der einzelnen. Myastenol sollte nur in schweren Fällen und nur zusammen mit anderen Mitteln gegeben werden. Auch sollte die Dosierung möglichst niedrig gehalten werden. Wird Prostigmin und Myastenol zusammen gegeben, so sollte man das Prostigmin möglichst erst einige Stunden nach dem Myastenol applizieren, da sonst eine Hemmwirkung eintrete. 1 mg Myastenol entspricht in seiner Wirkung etwa

40 - 60 mg Prostigmin. Allerdings sind S. Schulman, Rider, Richter (98), Osserman, Kaplan (99), Wilson, Williams, Miller (100), Gregory, Rider (101), Gregory, Futch, Stone (102), Westerberg, Magee (103), der Meinung, daß die Alkylphosphate nur mit äußerster Vorsicht zu gebrauchen sind, weil die therapeutische Breite nur sehr gering und die Gefahr einer Intoxikation zu groß ist.

Bei den Alkylphosphaten und Alkylfluorophosphaten liegt wie Kuntz und Kaufmann (39) schreiben, nach einem verzögerten Wirkungseintritt eine Wirkungs-dauer von 5 - 7 Tagen bei optimaler Sättigung vor. Einen Extremfall soll das OMPA darstellen mit Wirkung bis zu 56 Tagen. Erst in der Leber soll der eigentlich wirksame Stoff freigesetzt werden. Als Acetylcholinesterase soll es keine Wirksamkeit auf die Hirnesterase haben, so daß bei Überdosierung keine zerebralen Erscheinungen auftreten. Über seine Erfahrungen mit ACTH und Cortison in der Behandlung der My. berichtet Lamertin de Assis (104). Auffallend ist nach seinem Bericht, daß sich in der ersten Behandlungswoche die myasthenischen Symptome verschlechterten. Nachdem jedoch das ACTH abgesetzt war, soll sich nach einiger Zeit das Befinden der Patienten gebessert haben. Der Behandlungserfolg mit ACTH war bemerkenswerter als der mit Cortison. Allerdings reichte eine alleinige Hormonbehandlung nicht aus. Allen Patienten wurde zusätzlich Prostigmin gegeben.

Grob und Harvey (105) konnten dagegen keinen Erfolg bei der Behandlung mit diesen beiden Präparaten sehen. Auch Osserman schreibt, daß eine Behandlung mit ACTH gefährlich und wenig Erfolg versprechend sei.

Unterharnscheidt hat seinen Patienten zusätzlich zu dem Prostigmin 100 - 200 mg Hexobion pro Tag gegeben. Nach etwa 14 Tagen ging er mit diesem Vitamin B-Präparat auf 60 - 100 mg herab. Er stellte fest, daß durch diese Vitamin B-Medikation der Prostigminbedarf sich verringere.

Über die Erfolge des Lecithin-Durant schreibt Stauder (106-107), daß sie sich lediglich im subjektiven Befinden der myasthenischen Patienten abzeichne. Allerdings liegen über dieses Medikament kaum Erfahrungen vor.

In Wien wurden Versuche mit einem neuen Medikament BC 40 gemacht. Patetsky, Kraupp, Stumpf (108) haben jeweils 2 Neostigminmoleküle mit 6 Methylengruppen verbunden. Dieses neue Mittel sollte beide Typen der ChE etwa gleichstark wie Neostigmin hemmen, jedoch wird BC 40 wesentlich fester an die ChE gebunden als das Neostigmin. In klinischen Versuchen soll sich dieses bestätigt haben. Die optimale i. m. Dosis variiert von 0,3 - 0,5 mg

zusammen mit 0,5 mg Atropinsulfat und soll in viertägigen Intervallen gegeben werden. Nach Osserman (5) sollen hierbei die Nebenerscheinungen gering sein. Allerdings sind die Versuche mit diesen und ähnlichen Verbindungen noch nicht abgeschlossen. Es bleibt abzuwarten, ob sie sich als wirksames Antimyasthenikum durchsetzen können.

Desmedt (109) berichtet über die Brauchbarkeit des Guanidins als Therapeutikum bei der My. Bereits 1939 hatten Minot, Dodd und Riven versucht, dieses Mittel in der Behandlung der My. einzuführen. Desmedt berichtet in einer neueren Arbeit, daß er durchaus zufriedenstellende Ergebnisse erzielen konnte, wenn er die Dosen sehr individuell auf die einzelnen Patienten einstellte. 15 - 35 mg pro kg Körpergewicht Guanidin-Chlorhydrat per os hat etwa die gleiche Wirkung wie 1,5-3 mg Prostigmin i. m. Die Muskelkraft des Myasthenikers wird wieder hergestellt und das Symptom der hochgradigen Ermüdbarkeit soll verringert sein. Elektromyographisch zeigte sich eine Verbesserung in der neuromuskulären Übertragung, der myasthenische Amplitudenabfall nach fortdauernder Reizung war verschwunden. Guanidin unterscheidet sich von dem Prostigmin darin, daß es nicht eine zeitliche Verlängerung der Endplattenpotentialdauer erzielt, sondern daß die Amplituden an der motorischen Endplatte vergrößert werden. Guanidin ist kein Hemmstoff der Cholinesterase, hat dagegen eine decuraresierende Wirkung. Aus Japan liegt von Takaoka (11) ein Bericht vor, der die Behandlung der My. mit Parotin beschreibt. Es wurden 3 mg pro Tag 4 Monate hindurch gegeben. Danach soll eine völlige Ausheilung der My. erfolgt sein. Der genaue Wirkungsmechanismus des Parotins ist noch ungeklärt. Die Verfasser nehmen an, daß wahrscheinlich eine Vermehrung der Aktivität der Cholinacetylase vorliegt. Wird durch DFP die Cholinesterase noch zusätzlich gehemmt, so erzielt man durch eine Kombinationsbehandlung besonders gute Erfolge.

Wie aus der Arbeit von Osserman (5) hervorgeht, wurde Urecholin gleichfalls empfohlen. Allerdings hat es lediglich in Verbindung mit anderen cholinergischen Mitteln in der myasthenischen Behandlung Erfolg gezeigt. Da noch nicht viele Ergebnisse über dieses Präparat vorliegen, kann noch kein endgültiges Urteil über das Urecholin gefällt werden.

Accornero (110) will günstigere Resultate bei der My. gehabt haben, wenn er seinen Patienten eine Verbindung von Prostigmin und ACh gegeben hat. Osserman zweifelt die guten Erfolge, die der Autor beschreibt, an, da er sich kaum vorstellen kann, daß eine Zusammenstellung von Prostigmin und ACh, das von einer sehr kurzen Wirkungsdauer ist, sich bei der Behand-

lung der My. bewähren könne.

Dulce (111) berichtet, daß er Patienten, die an My. oder Dystrophia progressiva musculorum litten, mit Glutaminsäuregranulat behandelt hat. Er will gute Erfolge erzielt haben. Nach Osserman soll jedoch dieser Behandlungsweise kein großer Wert beizumessen sein.

Ähnlich zu beurteilen ist die Angabe von Evers (112), der behauptet, mit einer Spezialdiät gute Erfolge bei diesen beiden Krankheiten erzielt zu haben.

Außer der medikamentösen und röntgenologischen Behandlungsweise stehen uns bei der My.-Therapie die Thymektomie und die Sinuscaroticusdenervation zur Verfügung. Bereits 1911 wurde von Sauerbruch die erste Thymektomie mit gutem Erfolg durchgeführt. Leider hatten weitere Operationen nicht dasselbe gute Resultat, so daß sie wieder in den Hintergrund trat. Erst 1940 führte Blacklock die Thymektomie wieder in die Behandlung der My. ein. Allerdings sind die Ansichten über diesen Eingriff, wie man Ossermans Arbeit entnehmen kann, auch heute noch nicht einheitlich. Schwab und Passouant (113) halten die Operation nur bei nachweislich gutartigen Tumoren für indiziert. Auch sollte man nach ihrer Meinung sowie nach der von Clagett und Eaton (114) einen Eingriff nur bei weiblichen Patienten möglichst zwischen 15 und 35 Jahren, bei denen die My. nicht länger als 5 Jahre bestand, durchführen. Die Erfolgsquote dieser Operation soll nach Angaben von Eaton und Clagett bei 50 %, nach Knötgen bei 65 %, nach Anderson bei 60 % liegen.

Wichtig ist, daß in schweren Fällen eine Operation nur in einer Periode der Stabilisierung durch Prostigmin oder anderer Medikamente durchgeführt wird. Sebestény (54) schreibt, daß für eine Operation sich am besten die mittelschweren aber progredienten Fälle eignen.

Es wird heute allgemein empfohlen, vor einem Eingriff den Patienten zuvor genau röntgenologisch und tomographisch in Hinsicht auf ein Thymom zu untersuchen. Auch hat man, wie Fischer (115), Coburn und Effler (115) schreiben, die These nicht halten können, daß maligne Tumoren nicht mit der My. gemeinsam auftreten. Es ist von Borelle (116-117) beobachtet worden, daß bei einem Größerwerden des Neoplasmas der Prostigminverbrauch sich verringerte, obwohl die My. selbst sich nicht besserte. Man kam zu der Erwägung, ob hier vielleicht eine prostigminähnliche Substanz von dem Tumor ausgeschieden würde. Wie Derow angibt, sollen etwa 10 % der Neoplasmen der Thymusdrüse auf die benachbarten Gebiete übergreifen. Ebenso sind nach Williams (118) außer den Thymomen Lymphosarcome, Karzinome, Spindelzelltumore oder Mixosarcom beobachtet worden. Diese Angaben widersprechen nicht den

Beobachtungen, die allgemein gemacht wurden.

Die Erfolge der Röntgentherapie sind z. T. bereits weiter oben behandelt worden. Trautmann (55-56) und seine Mitarbeiter erzielten die besten Erfolge, wenn sie mit Dosen zwischen 3000-5000 r OD Gesamtmenge in einem Zeitraum bis zu 1 1/2 Monaten bestrahlten. Williams (118) berichtet uns, daß er oft seine Patienten prae- oder postoperativ mit Röntgenstrahlen bis zu 4000 r OD Gesamtdosis behandelt. Er begann meistens mit 50 - 100 r pro Tag. Bei 1000 - 1500 r sollen die sensibleren Tumoren oft schon nicht mehr nachweisbar gewesen sein. Eine funktionelle Besserung, die in einem verminderten Prostigminbedarf bestand, setzte meistens etwas später ein. Auch war ein Teil der Fälle, die nur mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren, für eine Zeit beschwerdefrei. Der Prostigminbedarf war oft auf Jahre hinaus vermindert.

Eine neuere chirurgische Behandlungsweise stellt die Sinuscaroticusdenervation dar. In Frankreich ist bereits die doppelseitige Entfernung des Glomus caroticus zur Methode der Wahl geworden. Ebenso hat man in Portugal und Italien in Einzelfällen günstige Erfahrungen gemacht.

Mertens (119) schreibt, daß dieser Eingriff vielleicht nur eine schon primär vorhandene Bereitschaft zu aktivieren vermag. Der Einfluß auf die Muskelfunktionsstörung mit der Umschaltung des Kreislaufes auf sympathicotone Verhältnisse, wie er sich im Entzügelungshochdruck zeigt, stehe hiermit im Zusammenhang. Dabei dürften die hormonalen Folgen, wie Adrenalinausschüttung, wichtiger sein als die nervale Umstellung. Diese Ansicht würde sich auch mit der von Stern und seinen Mitarbeitern sowie von Pamboulis decken.

Die Sinuscaroticusdenervation ist 1943 von Léger, Thévenard und Jourdy (121/122) eingeführt worden. Die Operation wird zunächst einseitig durchgeführt und dann je nach Befinden des Patienten 2 - 4 Wochen später unter Lokalanästhesie und reichlicher Prostigminmedikation auch auf der anderen Seite. Stammatis (120) hält diesen Eingriff für kontraindiziert, wenn ein hoher Blutdruck und ein jugendliches bzw. kindliches Alter des Patienten vorliegt.

Thévenard berichtet von 20 Fällen, bei denen er diese Operation durchgeführt hat, und gibt einen relativ guten Erfolg in 60 % der Fälle an. Er glaubt aber auch, daß viele für diese Operation wesentlichen physiologischen Grundlagen noch nicht bekannt seien. Die Erfolge dieses Eingriffes sind um so besser, je kürzer der Patient an einer My. erkrankt ist. Vor der Operation sollte der Patient sich immer einige Wochen lang einer klinischen Behandlung unterziehen. Nach der Operation soll das Prostigmin nur langsam abgesetzt werden. Die Re-

sultate werden von Stammatis als gut und von Dauer bezeichnet. Wie Thévenard, Léger und Marqués (122) berichten, erwies sich in 8 von 13 Fällen der postoperative Erfolg als günstig. Keine Besserung hatte man dagegen in 5 Fällen. Jedoch starb keiner der Patienten unter der Operation.

Vor jeder Operation eines Myasthenikers ist es wichtig, ihn ausreichend mit Prostigmin zu versorgen. Sebestény (54) gab kurz vor der Operation 1 - 1 1/2 mg Prostigmin, 0,8 - 1 g Morphinum und 0,45 mg Atropin. Die Operation (Thymektomie) wurde in adrenalinfreier Lokalanästhesie ohne Einführung des Intratrachealtubus durchgeführt. Nach der Operation wurde alle 2 Stunden 1 1/2 mg Prostigmin i.m. gegeben und falls es notwendig war, auch Oxygen. Nach 3 bis 4 Tagen gab er das Prostigmin peroral. Als die gefährlichsten postoperativen Komplikationen werden von ihm wie auch von Sellors (54) die Lungenatelektase und die Pneumonie bezeichnet. Erel und Seylan (29) führten bei der Operation immer eine intratracheale Intubation durch. Vor der Operation gaben sie drei Tage lang Penicillin und 1 g Streptomycin. Postoperativ bekamen ihre Patienten alle 2 Stunden 2 Ampullen Prostigmin und 1/2 mg Atropin. Sollte sich trotzdem eine myasthenische Krise einstellen, so führten sie eine Tracheotomie durch und 5 Tage lang wurde der Patient künstlich beatmet.

Holzer (123) anästhesierte seine Patienten mit 7,5 mg Dekamethoniumjodid. Die Operation dauerte jeweils 35 Minuten. Während dieser Zeit wurde dem Patienten bei der Atmung assistiert, ohne daß jedoch die eigene Atmung gänzlich stillgelegt wurde. 1951 hat Holzer eine Thymektomie mit Succinylcholinchlorid durchgeführt und hatte damit guten Erfolg. Durchschnittlich wurde 1 g gegeben.

Nach Moser bewährte sich eine Lachgassauerstoffüberdrucknarkose mit Pentothalzusatz.

Hewer lehnt Intubation wegen einer möglichen Tracheitis ab. Es ist auch möglich, daß ein intubationsmögliches Stadium durch eine Pentothaldosis von 0,3 - 0,5 g + 20 - 50 mg Lysthenon ohne Weglassung des Prostigmins erreicht werden kann. Mit einem Lachgassauerstoffgemisch ist eine Fortführung der Narkose ohne Sauerstoffmangel unter Einschaltung eines Kreisabsorbers gewährleistet. Eine unmittelbare präanarkotische Vorbereitung ist Luminal und Atropin. Bei evtl. postoperativen Komplikationen von Seiten der Atemwege ist eine endoscopische Sekretabsaugung unter Pentothal-Lysthenonnarkose gut.

Lande (124) gebrauchte bei der Sinuscaroticusdenervation eine Lokalanästhesie von 10 ccm Procain. Er lehnt Mittel wie Äther oder Trichloräthylen ab. Zum

Inhalieren empfahl er Nitrooxyd oder Cyclopropan bei der Thymektomie. Ebenfalls empfiehlt er Decamethonium oder Succinylcholin und Intubation.

Dagegen meint Berg, daß Succinylmethoniumchlorid vorsichtig gegeben werden sollte. Curare und Flaxedil werden von ihm, Dundee (125) und den übrigen Chirurgen als zu gefährlich bei der My. abgelehnt.

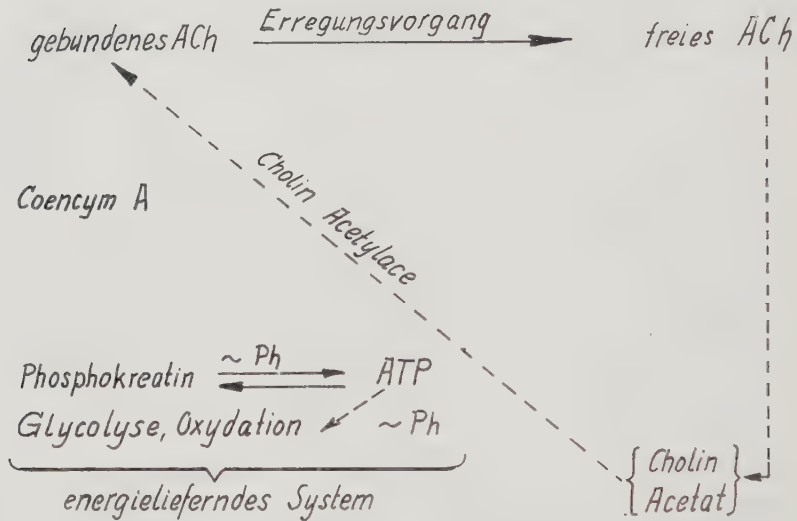
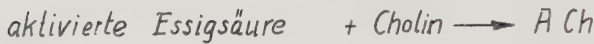
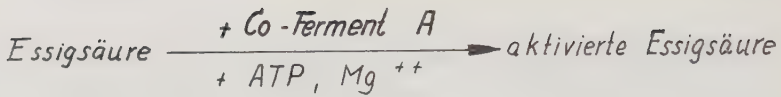
Allgemein wird von Holzer (123) eine sorgfältige seelische und medikamentöse Behandlung von Seiten des Anästhesisten empfohlen.

II. Die ätiologischen Vorstellungen

Um sich eine Vorstellung bilden zu können, was sich an der motorischen Endplatte bei der Myasthenie abspielt, ist es notwendig, eine gültige Aussage über die Vorgänge machen zu können, die normalerweise bei der Erregungsübertragung vom Nerven auf den Muskel an der motorischen Endplatte vor sich gehen. Leider ist es uns heute noch nicht möglich, die physikalischen und chemischen Abläufe an der Endplatte vollkommen zu überblicken. Soviel wir den Lehrbüchern von F. Leuthardt und Rein-Schneider entnehmen konnten, sind die Vorgänge wie folgt kurz zu charakterisieren.

Im Gehirn, im Nerven und in den Erythrozyten ist Cholinesterase (ChE) nachgewiesen worden. ChE, ein Ferment, vermag Acetylcholin (ACh) in Essigsäure und Cholin zu spalten.

Nach Nachmannsohn soll die ChE in besonders hoher Konzentration an der Oberfläche der Axone, der Synapsen und der motorischen Endplatte (E.P.) vorhanden sein. Dort soll es eine möglichst rasche Inaktivierung des ACh, in einem Zeitraum, der Millisekunden nicht überschreitet, bewirken. Es ist bekannt, daß ACh die Überträgersubstanz der Erregung an der motorischen Endplatte ist und es wird angenommen, daß es vermutlich an der erregten Stelle des Nerven freigesetzt wird. Das durch die ChE hydrolysierte ACh muß immer wieder regeneriert werden. Im Gehirn konnte ein Fermentssystem nachgewiesen werden, bei welchem durch Cholinacetyl Acetat und Cholin zu ACh resynthetisiert wurde unter Anwesenheit von Coferment ATP und den Coenzym A. Unter Spaltung einer energiereichen Phosphatverbindung geht das Acetat in Acetyl - Co A über, das mit Cholin reagieren kann. Ein gleicher Vorgang soll sich auch im Nerven abspielen, so daß wir uns etwa folgenden Kreislauf denken können:



Neben dem ACh scheint Aneurin ein wichtiger Faktor beim Erregungsvorgang zu sein. Wird es im Nerven zerstört, so ist die Nervenfunktion ebenfalls gestört. Allerdings ist es heute noch unmöglich, seine Bedeutung zu präzisieren.

Kaum wesentlich geklärt sind die elektrischen Erscheinungen, die sich bei der Erregungsübertragung abspielen. Feststeht, daß der Kalium- und Natrium-austausch eine wichtige Funktion erfüllt. Die Aufnahme von Na in die Zelle ist von einem K-Ausstoß begleitet. Da die K und Na Stromrichtung ihren elektrischen Gradienten entgegengesetzt sind, so folgern Keynes und Hodkin sowie Stämpfli (126), daß die dazugehörige Energie durch Stoffwechselprozesse geliefert wird.

Die Kalium-Natrium-Verhältnisse bei der Nerv-Muskelerregung sollen kurz beschrieben werden: Im Inneren der Zelle ist die Konzentration an Kalium größer als außerhalb der Zelle, beim Natrium verhält es sich umgekehrt, d.h.

im Zellinneren finden wir eine geringere Konzentration als im Zelläußeren. Durch diese Konzentrationsunterschiede entsteht ein Diffusionspotential. Die Durchlässigkeit der Membran für die einzelnen Ionen wird durch die Permeabilitätskonstante bestimmt. Diese sagt nichts aus über die Konzentrationsunterschiede und den Sitz des Permeationshindernisses. So kann z.B. die niedrige Permeabilitätskonstante für Natrium auf einer besonderen Eigenschaft der Membran beruhen, die dem Natrium-Durchtritt ein Hindernis entgegensetzt, bzw. es kann darauf beruhen, daß die Membran zwar ungehindert passiert werden kann, daß jedoch ein aktiver, Energie verbrauchender Mechanismus besteht, der die Ionen immer wieder zurückschleust. Heute neigt man zu der Ansicht, daß es sich bei diesem Gleichgewichtszustand um einen labilen Ordnungszustand handelt, der durch energieliefernde Prozesse aufrecht erhalten wird. Diese Ansicht vertritt Stämpfli. Er schreibt, die Erregung darf heute als eine Folge von Durchlässigkeitsänderungen der Membran für Na und K angesehen werden, deren Ablauf Dank der zum voraus in Ruhe bereitgestellten potentiellen Energie der Konzentrationsgradienten und des verschiedenartigen Diffusionsgefälles von K und Na auch ohne ersichtlichen Verbrauch von Stoffwechselenergie ablaufen kann.

Die wichtigste Frage chemischer Art ist aber die Permeabilitätsänderung für Na bei Verminderung des Membranpotentials. Diese Änderung führt zum Aktionspotentialanstieg und streng genommen ist nur dieser als Erregung zu bezeichnen, weil er die Stromschleifen für die Erregungsausbreitung liefert, die im allgemeinen als Kriterium für die stattgehabte Aktivität angesehen werden. Leider muß jedoch auch Stämpfli (126) abschließend sagen, daß das Wissen um die Biochemie des Erregungsprozesses durch die Ionentheorie nicht vergrößert wurde (127). Die Physiologie der motorischen Endplatte ist also noch nicht völlig geklärt, deshalb ist es schwer, die Ursache und den Grund der My. zu finden, um zu klären, inwieweit die einzelnen Theorien und Hypothesen stimmen können.

Wie M. Javcunovskaja (129) glaubt feststellen zu müssen, resultiert die Muskelschwäche bei der My. aus einer Ermüdung des Muskels selbst oder aus Veränderungen der Nerventätigkeit, die aus Erregung und Hemmung besteht. Sie konnte beobachten, daß bei niedrigen Reizfrequenzen kaum eine merkliche Funktionsstörung des Nerven- oder Muskels auftraten. Dagegen wurde bei Erhöhung der Frequenz sowie bei tetanischer Reizung ein merkbares Absinken des Umfanges und der Kraft der aktiven Bewegung beobachtet. Bei einer tetanischen Frequenz über 100 bestand nur noch eine Anfangszuckung. Aus diesen Versuchen folgert die Verfasserin, daß die Muskelschwäche bei der

My. durch eine Hemmung in den neuromuskulären Synapsen und nicht durch Ermüdung des Muskels selbst entsteht. Ihrer Meinung nach spricht für ein Mitwirken des ZNS bei der Pathogenese der My., daß bei manchen Kranken dem Erlahmen in einer Muskelgruppe die Ermüdung einer anderen folgt. Pathologisch-anatomisch konnte teilweise eine überreichliche Ausbildung der Nervenfasern, teilweise herdförmige Degenerationen der Nervenfasern beobachtet werden. Letzteres läßt auf eine Schädigung einzelner motorischer Neurone schließen. Man folgert hieraus, daß die Symptome der My. durch eine Hemmung unbekannter Ursache in verschiedener Höhe des Nervenapparates hervorgerufen werden. Vielleicht werden primär die Zellen der Großhirnrinde und die Synapsen als die empfindlichsten Elemente zuerst betroffen.

Russel (130) und Trautmann und Frey konnten zwar keine Veränderungen innerhalb der Nervenfasern, dagegen sollen sich nach ihren Angaben oftmals Anhäufungen von Lymphoidzellen und Lymphorrhagien in der Muskulatur der Myasthener finden. Mit der neuromuskulären Erregung als elektro-physiologisches Problem haben sich besonders Johns, Grob, Harvey (131) sowie Botelho (132), Churchill Davidson und Richardson (135) auseinandergesetzt.

Grob, Johns und Harvey (131) haben im Gegensatz zu Javcunovskaja (129) die Beobachtung gemacht, daß bereits nach einem einmaligen Nervenreiz ein leichter Block bei der Überleitung auftrat. Folgte dem ersten Impuls noch ein weiterer, so wurde der Block kräftiger. Wurde tetanisch gereizt, so stellte sich eigenartigerweise bei den My.-Muskeln nach Aufhören der Reizsetzung zunächst eine Zunahme des Blockes, danach jedoch eine Abnahme ein. Dieses Wechselspiel hielt an und war abhängig von der Reizfrequenz. Posttetanisch konnte oft nach einem kurzen Intervall eine Besserung in der neuromuskulären Überleitung festgestellt werden, was einem Nachlassen des My.-Blockes gleichkommt.

Nach Botelho (132) soll die Muskelschwäche bei My.-Patienten und den teilweise curasierten Versuchspersonen bereits zu einem Zeitpunkt eintreten, in dem die neuromuskuläre Überleitung noch nicht gestört ist. Sie nimmt eine Diskrepanz zwischen der chemischen und elektrischen Aktivität der Skelettmuskeln an. Experimentell gelang es ihr festzustellen, daß die Veränderungen in der Spannungskurve genauer den Grad der Muskelermüdung wiedergeben als die Veränderungen im EMG. Von Botelho (133) wird angenommen, daß die Schwäche der betroffenen Muskeln neben der gestörten neuromuskulären Übertragung aus einem Defekt in der Kontraktilität resultieren.

Um die Art des Blockes der neuromuskulären Übertragung bei der My. zu

klären, haben Unna, Tether und Pelikan (134) sowie Churchill Davidson und Richardson ihre Patienten und Versuchspersonen mit Decamethonium, Tubocurarin und Succinylcholin behandelt.

Churchill Davidson und Richardson (135) fanden bei der Injektion von C 10, daß die Muskeln, die am meisten von der My. betroffen waren, als erste versagten, während die klinisch normalen Muskeln eine bemerkenswerte Toleranz gegenüber den depolarisierenden Wirkungen zeigten. Dies soll ein Argument gegen einen depolarisierenden Block bei der My. sein.

Auch hat sich herausgestellt, daß My. -Patienten etwa 5,5mal so empfindlich gegenüber Tubocurarin sind als normale Versuchspersonen (Viets) (64).

Tether und seine Mitarbeiter (134) nehmen an, daß der Wirkungsmechanismus des Decamethonium noch unbekannt ist, daß jedoch die Möglichkeit bestehe, daß es als unhydrolysierbares ACh direkt einen Reiz auf den Muskel ausübt. Der neuromuskuläre Block, der bei der My. auftritt, wird, wie auch aus der Arbeit von Osserman hervorgeht, heute allgemein für einen kompetitiven Block gehalten, was auch mit der Ansicht der Autoren sich vereinbaren ließe, die einen curareartigen Stoff im Blut entnehmen, auf den im nächsten Kapitel eingegangen wird.

Ätiologie (Hemmkörpertheorie)

Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen als auch am klinischen Befunde wird angenommen, daß das Krankheitsbild der My. durch einen im Blute kreisenden Hemmkörper hervorgerufen wird, der in seinen Wirkungen gewisse Ähnlichkeit mit einer Curarevergiftung aufweist. Dieser Hemmkörper soll erst sekundär (Struppler) (26) die ACh-Wirkungen beeinflussen. Erst durch Arbeit wird im myasthenischen Muskel jener Hemmkörper erzeugt, der die folgende Einschränkung in der Muskeltätigkeit bewirkt, d.h. wir dürfen nicht von dem Gedanken ausgehen, eine Störung bereits primär im Acetylcholin-Cholinesterasehaushalt des Myasthenikers anzunehmen. Diese Störung wird erst sekundär ausgelöst, indem im arbeitenden Muskel ein Stoff erzeugt wird, der rückwirkend jene Störungen hervorruft. Wir können sagen, je ausgeprägter das myasthenische Syndrom ist, desto mehr wird jener Hemmkörper vom Organismus produziert. Um nun die Struktur und Beschaffenheit jenes Stoffes klären zu können, fragen wir uns, ob es eine Muskelgruppe gibt, die besonders häufig betroffen wird und welche Faktoren könnten hierbei ausschlaggebend sein. Wir haben in unserer Arbeit bereits herausgehoben, daß diese Muskelgruppe vorwiegend die der Augen ist. Bereits Welte und Grosse-Brockhoff konnten

durch Drosselungsversuche feststellen, daß es sich bei der myasthenischen Erkrankung um eine im Blute kreisende Substanz handele. Dieses Ergebnis ist durch Struppler bestätigt worden. Auch kann es durch die Übertragungsversuche von H. Schwarz (136), der Blut von My.-Patienten auf normale Versuchspersonen und das Blut Gesunder auf Myastheniker mit guten Resultaten übertrug, als erwiesen betrachtet werden.

Auch ist von G. und G. W. Schild (25) sowie De Macrae (12) die Frage aufgeworfen worden, ob es sich bei der sogenannten Neugeborenen-My. nicht nur um die Wirkung eines solchen curareartigen Stoffes handele. Die Möglichkeit eines mütterlichen Einflusses während des Embryonallebens wird erwogen.

Bereits 1945 ist durch Torda und Wolf die curareartige Natur dieser Verbindung bestätigt worden. Hierfür spricht auch, wie Fontaine (31) und Struppler (26) übereinstimmend festgestellt haben, daß die kleinen Muskeln des Kopfes besonders die äußere Augenmuskulatur mit Feineinstellung und Dauer sowie überwiegend tonischer Komponente, deren besondere Ansprechbarkeit auf Curare bekannt ist, von der My. besonders häufig betroffen sind.

Durch Erwärmung auf 56° Celsius konnte A. Struppler (26) diesen curareartigen Stoff inaktivieren und damit einen Nachweis für seine Fermentnatur erbringen. Injizierte er dieses inaktivierte Serum Tieren, so konnte er damit im Gegensatz zu einer Übertragung von nicht behandeltem myasthenischem Serum keinen Effekt erzielen. Auch konnte er zeigen, daß nach Auswaschung des Präparates nach einer solchen Injektion ein völliger Rückgang der depressorischen Effekte sich einstellte. Bevor die Ursache der My. in einem im Blute kreisenden curareartigen Stoff gesucht wurde, hat besonders der Kreis um Mary Walker eine Störung im Acetylcholinstoffwechsel angenommen. Man nahm an, daß an der Muskelendklappe entweder zu wenig ACh gebildet wurde, oder daß durch ein Zuviel der ChE das ACh zu schnell abgebaut wurde und somit die Übertragung der Nervenregung auf den Muskel gestört sei. Je mehr nun der Muskel arbeitet, desto größer wurde das ACh-Defizit. Eine Reizübertragung wäre aus diesem Grunde nicht mehr möglich. Zwar handelt es sich um einen reversiblen Vorgang, denn nach einiger Zeit der Ruhe habe sich der Muskel wieder so weit erholt, um eine Erregung erwidern zu können.

Heute allerdings wird das Vorkommen eines curaresierenden Hemmstoffes als eigentliche Ursache der My. angenommen.

III. Zusammenfassung

Betrachten wir abschließend die Ergebnisse in der My. -Forschung, so können wir feststellen, daß

- 1.) die My. nicht auf einzelne Rassen beschränkt ist. Sie ist nicht von Umweltsbedingungen abhängig.
- 2.) Es können Menschen aller Altersstufen und beiderlei Geschlechts an der My. erkranken, jedoch werden besonders häufig Frauen jüngeren Alters betroffen.
- 3.) Die My. tritt oft gepaart mit anderen Erkrankungen auf. Häufig ist das innersekretorische System in Mitleidenschaft gezogen.
- 4.) Bei der Behandlung der My. ist Prostigmin das Mittel der Wahl. Häufig wird Mestinon mit guten Resultaten angewandt. Wegen der großen Toxizität und der geringen therapeutischen Breite wird vor dem Gebrauch der Alkylphosphate gewarnt. ACTH und Cortison werden als zu gefährlich angesehen.
- 5.) Die Thyrektomie und die Sinuscaroticusdenervation werden bei der chirurgischen Behandlung der My. angewandt. Die Resultate sind nicht eindeutig. Man ist sich noch nicht endgültig über den Wert dieser Operationen im klaren. Die besten Erfolge sah man bei Frauen unter 30 Jahren.
- 6.) Die Ätiologie der My. ist ungeklärt. Die Störung bei der neuromuskulären Überleitung an der motorischen Endkappe scheint durch eine Dysfunktion im ACh-Haushalt hervorgerufen zu sein, deren Ursache in einem im Blute kreisenden curareähnlichen Stoff liegen soll.

Herrn Professor Dr. Dr. B o d e c h t e l
möchte ich sehr herzlich danken, daß
ich meine Arbeit an seiner Klinik schreiben durfte.

Ebenfalls möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr.
S t r u p p l e r für die Überlassung des The-
mas sowie für seine freundliche Hilfsbe-
reitschaft bei der Zusammenstellung der
Arbeit meinen Dank sagen.

Literaturverzeichnis

1. Th. Alajouanine, H. Bourguignon: La première description de la My.
Presse méd. 1954 - 62 - No. 24, S. 519-520.
2. P. Passouant: Physiopathologie et traitement de la My.
Congrès des méd. aliénistes et neurologistes de
France et des pays de Langue Française,
LII Session Jul. 1954
3. Schwab, Robert: Myasthenia gravis.
Dtsch. med. Wochenschrift, 80 Jg. Nr. 45, 1955
4. E. Welte: Geschichtlicher Rückblick (Myast. Gravis)
Fortschritte der Neurologie und ihrer Grenzgebiete 1953
5. Kermit E. Osserman: Studies in Myasthenia Gravis.
New York state journal of medicine. Vol. 56,
Nr. 16, 1956
6. Henry R. Viets: Myasthenia gravis. The new England Journ. of
medicine. 251, 97-105, 141-5. 1954
7. H. Garland, G. Clark: Myast. gravis - A personal study of 60 cases.
Med. journal. June 1956
8. P. W. Huttern: My. in a Ganda woman.
East african. med. journ. Feb. 1956
9. Ida Freiman: My. gr. in two Bantu children.
South African med. journ. 1956, 686-687
10. A. Levinson, L. E. Lim: Myast. gravis with mental retardation.
The journ. of pediatrics, Juli 1954
11. Yoshito Takaoka: Parotinbehandlung bei My. gravis.
Klinische Wochenschrift 33 (7-8) Feb. 1955
12. D. Macrae: Myast. gravis in early childhood.
Pediatrics 1954
13. Geoffrey Keynes: Investigation into thymic disease and tumour
formation. British journal of surgery. March 1955

14. H R. Dudley, W.L. Morgan jr.: Malignant thymoma and myast gravis.
The new England journal of med. Oct. 1955
15. J. Lereboullet: Le traitement de la myast.
Revue du praticien. Jul. 1954
16. R. T. Ross: Thymectomy in the treatment of My. gr.
Neurol. Res. Unit. Med. Res. Council London,
Lancet 1952, S. 785-787
17. B. Gans, H. Forsdick: Neonatal Myast gr.
Brit. Journal of med. Febr. 1953
18. E. B. Möller: Myast. gravis und Gravidität.
Nord. med. 1952, 11405-07
19. R. P. Walker: Congenital Myast gravis.
Journ. of diseases of children. May 1953
20. F. F. Schade, M. P. Foley: Pregnancy in myast gravis.
Amer. Journ. of obstetr. 1952
21. E. Stiefel: Diagnosis of the atypical forms.
Rev. clin. espan. Feb. 56, 265-7
22. N. S. Schlezinger: Sympos on myast gravis.
Amer. journ. med. 19, 718-720, 1955
23. T. Schönfelder: Über Myast. gravis pseudoparalytica bei einem
siebenjährigen Kind. Archiv für Kinderheil-
kunde Bd. 150, S. 180-4, 1955
24. Albert Gleissner: Gedanken zur Pathogenese der My. gr. PS.
Z. ärztl. Fortbildung 49, 311-313, 1952
25. G. W. Schild, W. Schild: Zur Frage der Pathogenese der My. gr. PS.
Zbl. f. Chirurgie, 1956, Heft 17, S. 720-721
26. A. Struppler: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese
der My. Zeitschrift f. d. gesamte experiment.
Med. Bd. 125, S. 244-73, 1955
27. B. Bornstein: Familial early infantile myast gravis.
Ärztl. Wochenschr. Jg. 4, Heft 24, 1954 (Ref.)
Acta paediatr., Stockholm 42, 1953, S. 442-447

28. Angelo Chieffi: My. gr. nel bambino. Atti acad. fisiocritici
Siena, Sez. Med. Fris. Ser. 1332, 33-37, 1955
29. S. Erel, H. Seylan: 3 cas de myast graves traites par thymectomie.
Praxis Nr. 13, 1957, S. 284-286
30. I. D. G. Cruz: Myast mit Augenmuskellähmung.
Clin y Lab. 1952
31. M. Fontaine: Les symptomes oculaires de la myast.
Arch. d'ophthalm. 1952
32. D. Grob, A. Mc. Gehee Harvey: Abnormalities in neuromuscular trans-
mission with special references to myast gravis.
Amer. med. journ. 1953
33. H. Goslich, K. Mylius: Augensymptome bei Myopathien. Klin. Monats-
blätter für Augenheilkunde 1955, Bd. 1126,
S. 165-170
34. J. Francois, Ch. Begaux, G. Decock, R. Stefens, A. de Rouck:
Symptomes oculaires de la myast,
Acta neurol. et psychiatr. belg. 55, 321-343, 1955
35. A. Thévenard: Le diagnostique clinique rapide de la myast à
son debut. Presse méd. Jan. 1955
36. D. Grob: Verlauf und Behandlung der My.
Journ. Amer. med. Assoc. 153, 529-532, 1953
37. C. Negri, G. Weber: Teleangiektatische Thymusgeschwulst mit schwe-
rer My. und einem selten kleinen Adenom der
Hypophyse, einem sogenannten alveolaren
Adenoepitheliom.
Arch. de Vecchi, Firenze, 1953
38. T. Wegmann, A. O. Fleisch: Zur Behandlung der My.
Schweiz. med. Wochenschrift 1957, Nr. 11,
S. 959-962
39. E. Kuntz, L. Kaufmann: Cholinergische Krise bei der Behandlung der My.
Nervenarzt Jg. 25, Heft 5, 1954, S. 209-211
40. Robert S. Schwab: Symposium on My.: WIN 8077 in the treatment
of 60 my. pat. Amer. journ. med. 1955

41. Bruce Mc. Lean, J.A.C. Wilson: Hyperthyroidism and My.
Ref. Lancet, May 1954, S. 950
42. D.C. Fondon: Cystische Lymphoepitheliome des Thymus und
der My. Rev. clin. espan. 1953
43. Maria Brolley, Marc H. Holender: Psychological problems of pat. with My.
Journal New Dis. 122, 178-184, 1955
44. Gerald Grinschgl: Das My. Syndrom als Ausdruck einer komplexen
Stoffwechselstörung.
Neuropsisikigetrija Zagreb 3, 164-180, 1955
45. Katsuhiko Shibata: Experimental studies on the thymus. Interre-
lation between the thymus and gonads.
46. J. W. A. Turner: My. and pregnancy. Lancet, Aug. 1953
47. W. M. Bryan: My. in pregnancy and in the newborn infants.
Review of literature and case report.
Obstetrics and gynecology. 1954
48. Charles A. Kane: Symposium on My.: Effect of certain endocrine
glands on My. The am. journ. of med. 1955,
S. 729-734
49. H. A. Hatch: My.: Report of a case with Exophthalmus with-
out hyperthyroidism relieved by Neost.
The new England journ. of med. May 1952,
246, 856-858
50. Mac Eachern: erwähnt bei Mc. Lean und Wilson Nr. 41
51. H. Althoff, I. Floer: Zur My. im Kindesalter und über ihre Kombi-
nation mit der Basedowschen Erkrankung.
Deutsche med. Wochenschrift Sept. 1953
52. Anton Rud. Obrist: Über die Rolle des Thymus bei der neuro-
muskulären Übertragung.
53. Sloan: erwähnt bei J. Sebestény Nr. 54
54. J. Sebestény: Über die chirurgische Behandlung der My.
Zentralblatt für Chirurgie, Jg. 78, Heft 23,
1953

55. R. Birkner, J. Trautmann, J.G. Frey: Neue Gesichtspunkte bei der Behandlung der My. mit Röntgenstrahlen.
Ärztliche Wochenschrift, Jg. 9, Heft 24, 1954
56. J. Trautmann, J.G. Frey: Die My. als vegetativ nervöse Störung und ihre Beeinflussbarkeit mit Hilfe der funktionellen Strahlentherapie.
Strahlentherapie 86, 1952, S. 571-585
57. J. H. Katz: Malignant thymoma in My.
New England journ. of med., June 1953
58. J. R. A. K. Harper: The investigation of thymic tumors in My.
Journ. Faculty Radiologists 3, 164-175, 1952
59. L. P. Rowland, P. F. A. Hoefler, H. Aranow jr., H. H. Merritt: Fatalities in My.
A Review of 39 cases with 26 autopsies.
Neurology Minneapolis 5, 89-99, 1955
60. T. H. Sellors: Surgery of the thymus gland and My.
Archiv of the Midlesssex Hospital, Jan. 1952
61. R. Mc. D. Anderson: The thymus gland in My. A clinical pathological report. Med. journ. Australian 1956
62. H. Knödgen: Zum Erscheinungsbild der Thymusunter- und Überfunktion. Med. Klinik Nr. 34, S. 1211-1214, 1953
63. S. L. Zucks, R. B. Cohen: My.: Importance of Potassium in inhibitory action of normal and my. thymus extracts.
Proceedings in the society for experimental biology and med. Dec. 1955
64. P. Stern, S. Hukovč, A. Mirsilja: Über die Ausscheidung des Adrenalin und des Noradrenalin bei der Dystrophia musculorum progressiva (DMP). Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1956
65. P. Stern: Neue Ansichten über Dystrophia musculorum progressiva Erb (DMP). Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde und deren Grenzgebiete. 1956
66. A. Struppler: My. Syndrom bei der DMP
Nervenarzt Nr. 26, 398-400, 1955

67. M. Bonduelle, P. Bouygues, J. Coulon: Le syndrome my. des polymyosites.
Annales med. psychol. 113, 2, 1955, S. 705
68. M. Bonduelle, P. Bouygues: My. et Polymyosites. La presse médicale.
Jg. 63, Nr. 76, S. 1572-75, 1955
69. L. P. Rowland: Prostigmine responsiveness and the diagnosis
of My. Neurology 5, 612-624, 1955
70. L. Descamps: My. avec amyotrophie aggravé par la Prost.
Acta Neurologica et psychiatrica Belgica.
April 1955
71. Hasaerts, Locoge: Un cas d'affection musculaire myasthéniforme.
Annales méd. Psychol. 113, 2, 1955, P. 910
72. J. N. Cunnings: Creatine and Guanidoaceticacid metabolism
in muscle disease.
Brain 76, 266-310, 1953
73. P. Cossa: Sur le debut inhabituelle d'un cas myast.
Revue neurol., March 1954, Bd. 91, S. 389-90
74. P. Pages, P. Passouant: Myast. d'Erb. Enervation sinuocarotidienne.
L'épilexie secondaire. Mort six ans après
l'intervention. Revue neurolog. 1953, S. 112-114
75. Ewa Osetowska-Wiechowska: Case of damage to all sections of cortico-
muscular tract in a two years old girl with
symptoms of My. Polski Tygodnik Lek. 8,
990-993, 1953
76. H. Lennartz, U. Spiegelberg: Psychopathische Befunde bei Myopathien.
Nervenarzt. März 1956
77. Jack G. Weinbaum, Robert F. Thompson: Erythroblastische Hypoplasia
(associated with thymic tumour and My.)
Amer. Journ. Clin. Path. 25, 761-769, 1955
78. Georg Pamboukis, Georg Anastosopoulos, Georg Prapopoulos: Rückbildung
einer My. nach chirurgischer Entfernung einer
Echinokokkuscyste der Lunge. Wiener Zeit-
schrift f. Nervenheilkunde 12, 216-220, 1955

79. R. Coutonjou, H. Salaum: Sur un syndrome myast frequemment rencontre des chiqueurs de tabac.
Semaine Hopit. 1952
80. E. Barth: Über ein my. Bild im Gefolge der Anwendung von Thyoglykolsäure in der Haarpflege (Kalt-dauerwelle). Sammlung von Vergiftungsfällen 1952/54, S.60-63, Heft 14
81. Tether, J.E.: Intravenous Neostigmine in Diagnosis of My.
Ann. Int. Med. 29, 6, 1948
82. H.R. Viets, R.S. Schwab: Problems in the Diagnosis of Myasthenia Gravis. A 20-year report of the Neostigmine test.
Tr. Am. Neurol. A. 80, 36 (June) 1955
83. K.E. Osserman und L.J. Kaplan: Tensilon als Schnelltest bei My.
Journ. amer. med. Assoc. 150, 265, 1952
84. Rapid diagnostic test for my. Journ. amer. med. Assoc. 156, 265-8, 1952
85. Studies My. Present status of therapy with Octamethylpyrophosphoramide (OMPA), Am. Internal. Med. 4, 108-11, 1954
86. K.E. Osserman, P. Teng: Endrophonium test.
Am. med. Assoc. Jan. 1955
87. Bennet A.E. and P.J. Cash: My. (Curare sensitivity, a new diagnostic test and Approach to Causation).
Arch. Neurol. and Psychiat. 49, 537, 1953
88. L.H. Taselaar: Myast Gravis
Nederl. Tijdschrift Geneesk. 1955, 98-101
89. R. Martha Wesbeerbery, Kenneth R. Magee, Frederik E. Shideman: Effects of Tensilon in My.
Neurol. 1953 3 (4) 302-5
90. H. Bauer, O. Schmid: Zur medikamentösen Behandlung der My.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde Bd. 169, 1953
91. H. Bauer: Behandlung der My. mit Alkylphosphatiden.
Klinische Wochenschrift Jg. 32, Heft 35/36, 1954, S. 903

92. A. Lønnum: Mestinon, Nytt Middel i Behandlingen af My.
Tids. Norske læge 75, 581, 1955
93. Peter Seibert: Zur Behandlung der My. Klinische Erfahrungen über die Behandlung der My. mit Pyridostigmin. Deutsche med. Wochenschrift, 1953, 805-807
94. H. Schwarz: Mestinon (Pyridostigmin Bromide) in My.
Canad. med. Association 1956
95. R. S. Schwab, C. K. Marshall, W. Timberlake: WIN 8077 in treatment of my.
Journ. am. med. assoc. June 1955
96. F. Unterharnscheidt: Behandlung der My.
Nervenarzt Jg. 26, Heft 7, 275-279, 1955
97. Martha R. Westerberg: Clinical evaluation of ambenonium (Mysuran) chloride. Arch. of Neurol. 75, 91-94, 1956
98. S. Schulman, J. A. Rider, R. B. Richter: Use of OMPA in the treatment of my.
Journ. amer. assoc. 152, 1707-1711, 1953
99. K. E. Osseman, L. J. Kaplan: My. Gegenwärtiger Stand der Therapie mit OMPA. Am. inter. med. 41, 108, 1954
100. Clarence W. Wilson, John P. Williams, David H. Miller: Hazard of cholinergic crisis during treatment of my. with Octapyrophosphoramid. Am. internal. Med. 37, 574-9, 1952
101. L. Gregory, Alfred Rider: Comparison of the therapeutic effects of Alkyl-phosphates in My. Journ. of. lab. and clin. med. 40, 1952, S. 805
102. L. Gregory, Ed. Futch, C. T. Stone: Octamethylphosphoramid in the therapy of My. Am. Journ. of Med. 13, 1952
103. Martha R. Westerberg, Kenneth R. Magee: Myast Gravis. Neurology (Minneapolis), 1955
104. J. Lamertine de Assis: ACTH and Cortisone in treatment of severe my. 3 cases. Arg. neuro psychiatr. March 1956

105. D.Grob, A.M.Harvey: Effect of ACTH administration in pat with My.
and report of onset of my. during prolonged
Cortisone administration.
Bull. John Hopkins 91 (2) 124-36, 1952
106. K.H.Stauder: Probleme und Ergebnisse der Pharmakologie in
der Neurologie und Psychiatrie.
Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie, 1953
107. K.H.Stauder: Über Erfahrungen mit Depot-Lecithin.
Therapie der Gegenwart Heft 3, 1953
108. K.Pateisky, O.Kraupp, C.Stumpf: Klinische Erfahrungen mit
Hexamethylenbis-(N-methylcarbamoyl-m-
trimethyl. ammonium. phenol) (BC-40) bei My.
Wiener klin. Wochenschrift 67, 578, 1955
109. J.E. Desmedt: Guanidine et My.
Revue neur. 94, 154-158, 1956
110. F. Accornero: L'association Prost. -ACh dans la therapeutique
de la my. Riv.di neurol. col.24, fasc.2,
mars-avril 1954, p.198-214
111. H.J.Dulce: Behandlung der My. und psych.Störungen bei der
Chorea Minor mit Glutaminsäure.
Münchner med. Wochenschrift Nr.42, 1954
112. J.Ever: Diättherapie der Dystrophia musc. prog.(Erb) und
der My. Deutsche Zeitschrift für Nervenheil-
kunde 1955
113. R.S.Schwab, P.Passouant: Indikationen zur Thymektomie bei My.
Therapie der Gegenwart. Heft 2, 1953
114. Lee M.Eaton, O. Theron Clagett: Symposium. Thymusresektion bei My.
Amer. journal med. 19, 703-717, 1955
115. R.Fisher, D.Coburn, D.B.Effler: Thymic Neoplasms.
Journ. of thoracic surgery. 1952
116. V.M. Borrelle, A.Keen: Bronchial neoplasm with my.
Lancet, Feb. 1954

117. Harry A. Derow, Monroe, J. Schlezinger: My.: A clinical and patholog. study of a case with a primary mediastinal thymoma and a solitary secondary intrapulmonary thymoma.
Journ. Med. 243, 478-482, 1950
118. J.G. Williams: Thymic tumour associated with myast gravis with special reference to the effects of X-rays therapy. Journ. Fac. Radiol. 1952
119. H.G. Mertens: Über den Verlauf der My. nach Carotis-Sinusdenervierung. Nervenarzt Jg. 26, Heft 4, April 1955
120. Conminos Stammatis: The Carotid Sinus denervation in My.
Journ. Egypt. med. Assoc. 38, 7409-14, 1955
121. A. Thévenard: Les effets de l'énervation S-C sur la myast bulbo spinale Revue neurologique 1954
122. A. Thévenard, L. Léger, J. M. Marquès: A study of 13 cases of Erb Gold-flam's My. treated by sinus carotid denervation.
Presse médicale Paris, 60 (44) 1952
123. H. Holzer: Anaesthesieprobleme bei der My.
Der Anaesthetist, Bd. 2, Heft 3, 1953
124. M. Lande: L'anaesthésie chez les My.
Presse méd. Oct. 1954
125. Dundee: erwähnt bei H. Holzer Nr. 123
126. R. Stämpfli: Die Ionentheorie des Erregungsvorganges und ihre möglichen Zusammenhänge mit der Biochemie. Archiv f. experim. Pathologie 228/229, 1956, S. 29/46
127. A. Fleckenstein: Die Biochemie der Muskelerregung.
Arch. f. experiment. Pathologie 1956
128. F. Leuthardt: Lehrbuch der Physiologischen Chemie.
Walter de Gruyter u. Co. Verlag, Berlin, 1957
129. M. Ja. Javcunovskaja: Zum Problem der Pathogenese der My.
Z. Nevropat. 56, 821-825, 1956

130. D.S. Russel: Histological changes in the striped muscles in My.
Journal of Path. 1953
131. Grob, Johns, Harvey: Symposium on My: Alterations in neuro-muscular
transmission in My. as determined by studies of
drug action. Am. journ. med. 1955
132. S.Y. Botehlo: Symposium on My. Comparison of simultaneously
recorded electrical and mechanical activity in
My. pat. and in partially curarized normal humans.
Amer. journ. med. 1955, S. 693-697
133. S.Y. Botehlo: Alterations in muscle tension without similar
charges in electrical activity in pat with My.
Journ. for clinical investigations, 1955
134. E.W. Pelikan, J.E. Tehler, K.R. Unna: Sensitivity of pat. with my. to
tubocurarine and decamethonium.
Journ. Lab. and Chir. Med. 1952, 40 (6) 927
135. Churchill Davidson, Richardson: The action of Decamethonium Iodide
in My. Journ. of Neu r. 1952
136. H. Schwarz: Curare like factor in My.
Canad. med. Assoc. Journ. Sept. 1952, vol. 67,
p. 238-244

Lebenslauf

Als Tochter des Augenarztes Dr. Otto Richert und seiner Ehefrau Ilse, geb. Schüler, wurde ich am 12. Juni 1934 in Berlin-Hermsdorf geboren. Ich besuchte in Berlin-Tegel, Igls/Innsbruck und Zichenau/Polen die Grundschule. 1944 bestand ich in Freilanden (Polen) die Aufnahmeprüfung für die Oberschule. Durch Kriegseinwirkungen kamen wir nach Jagel (Westprienitz) und ich besuchte 1 Jahr die Oberschule in Wittenberge. Nach Kriegsende kehrten wir nach Berlin zurück und ich besuchte bis zu meinem Abitur 1953 die Gabriele von Bülow-Schule in Berlin-Tegel. Mein medizinisches Studium begann ich in Freiburg/Br., wo ich nach dem Sommersemester 1955 mein Physikum ablegte. Nach dem Sommersemester 1956, in welchem ich in Wien studierte, kam ich nach München. Mein medizinisches Staatsexamen habe ich im Sommer 1958 in Freiburg abgelegt. Im Herbst 1958 begann ich meine Medizinalpraktikantenzeit in München, wo ich zuerst in der Privatklinik Dr. Hammerschmid arbeitete. Seit 1. Februar 1959 bin ich an der I. Universitäts-Frauenklinik tätig.

